

日本小児臨床薬理学会雑誌

第20巻

第1号

平成19年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 20 No. 1

2007

巻頭言	横田 俊平	
会長講演	小児医療における“治験”(医薬品臨床試験) ～ Tocilizumab の経験から～	横田 俊平 1
特別講演	治験推進のための PET, AMS を用いた薬物動態測定法の臨床応用	井上登美夫 7
教育講演	小児薬物療法検討会での報告書作成について	土田 尚 9
	H5N1 高病原性トリインフルエンザの流行と新型インフルエンザ大流行の危惧	田代 真人 14
シンポジウム I : 小児病院の治験・臨床試験ネットワークの樹立に向けて			
	座長 藤村 正哲・石川 洋一	15
	小児治験・臨床試験の現状と国立成育医療センターにおける取り組み	石川 洋一 16
	小児医療施設における小児治験・臨床試験体制整備の現状と問題点 ～兵庫県における治験ネット事業整備計画への参画～	郷地 啓子 21
	小児医療施設における小児治験・臨床試験実施の問題点とネットワーク化の必要性	藤村 正哲 22
	厚生労働省の治験推進策と今後の展望	原 佳津行 25
シンポジウム II : 小児科各分科会での off-label drug 承認への戦略			
	～小児薬物療法検討会検討候補薬の選出と報告書作成進捗状況～		
	座長 脇口 宏・中川 雅生	27
	日本未熟児新生児学会での off-label drug 承認への取り組み	大久保賢介・他 28
	小児薬物療法根拠情報収集事業における酢酸フレカイニドの選択と進捗状況	中川 雅生・他 29
	小児科各分科会での off-label drug 承認への戦略		
	～小児薬物療法検討会検討候補薬の選出と報告書作成進捗状況(感染症領域)～	佐藤 吉壮 33
	小児の解熱および鎮痛に対するアセトアミノフェン使用の根拠	関口進一郎・他 37
	小児科各分科会での off-label drug 承認への戦略		
	～小児薬物療法検討会検討候補薬の選出と報告書作成進捗状況(リウマチ領域)～	森 雅亮 44
シンポジウム III : 医師主導型治験の現状			
	座長 牧本 敦・土田 尚	49
	新生児領域における取り組み		
	～新生児における医師主導治験(新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタール)～	河田 興・他 50
	血液腫瘍領域の取り組み ～塩酸イリノテカン第 I-II 相臨床試験～	牧本 敦 53
	IRB と臨床試験部の活動	荒川 義弘 57

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

医師主導治験と補償問題	辻 純一郎	58
シンポジウム IV：未承認薬使用問題検討会議や 小児薬物療法検討会での対応の限界と試薬や合成医薬品の問題		
座長 大橋 靖雄・遠藤 文夫		63
個人輸入薬の安全管理と対応の試み	Yong Sa Lim	64
試薬や合成医薬品などの使用実態（未承認薬の現状）	奥山 虎之	65
アンメット・ニーズ医薬品開発促進とベンチャー育成	塩村 仁・他	66
シンポジウム V：小児臨床薬理学・薬学教育について		
座長 伊藤 進・伊藤 真也		69
薬学における小児科領域教育の必要性 ～小児科領域専門薬剤師の必要性と確立を目指して～	村山純一郎	70
カナダ，トロント大学の臨床薬理学教育	伊藤 真也	72
小児腎疾患の適応外医薬品解消に向けての動きと教育	本田 雅敬	75
原著論文		
バルプロ酸による新規誘導遺伝子 Gadd45a による神経分化作用の解析	山内 淳司・他	83
マウス胚性幹細胞分化誘導系を用いたバルプロ酸による発生毒性解析	村部 麻由・他	88
急性イソニアジド（INH）中毒の1女児例	眞鍋 正博・他	91
小児科病棟における医薬品適応外使用の実態調査	藤田 彩子・他	94
大西記念小児臨床薬理学会賞		
超低出生体重児の脳室内出血および動脈管開存症の発症予防（ランダム化比較試験）	平野 慎也・他	98
一般演題（抄録）		
小児における未承認医薬品および適応外使用医薬品の処方実態調査	入倉 充・他	103
食前・食後内服におけるミゾリピン血中濃度の相違	長谷川 慶・他	104
NICU における塩酸バンコマイシンの投与設計	近藤 裕一・他	105
1回接種量と血清抗体価からみた0歳児に対する インフルエンザ・ワクチン接種の免疫効果の検討	田中 敏博	106
イブニングセミナー		
ワクチン開発の流れ，現状と将来	上田 重晴	107
医薬品医療機器総合機構におけるワクチンの承認審査	東 雄一郎・他	111
実用化ワクチンの最近の知見	神谷 齊	114
ランチョンセミナー		
小児気管支喘息ガイドラインの改訂について	森川 昭廣	117
若年性特発性関節炎 JIA におけるサイトカイン遮断薬の小児科領域での位置づけ	武井 修治	121
第35回日本小児臨床薬理学会のお知らせ		125
平成19年度論文審査協力者への謝辞		127
会 則		128
投稿規定		130
大西記念小児臨床薬理学会賞規約		132
編集後記		133

【巻頭言】

第33回日本小児臨床薬理学会

第33回日本小児臨床薬理学会は、2006年11月30日～12月1日に東京京王プラザホテルにて執り行われた。今回は静岡で行われた第31回学会と同様に、わが国の臨床薬理学の発展を期して、日本臨床薬理学会と同時並行で行うことにより両者の交流を促すことも目的のひとつとした。

現在、小児の医薬品は Off-label drug の改善に向けた動きが急で、厚生労働省の側もこれを放置できないとして、いくつかの検討会や新規事業を進めている。なかでも小児薬物療法根拠情報収集事業、未承認薬使用問題検討会、小児薬物療法検討会など精力的な活動の動向情報を小児科医が共有することは重要であると認識し、シンポジウムや教育講演の中で議論を行って戴いた。

一方、小児を含めた新薬の治験も、医師主導型治験も含め推進していくことが求められており、小児科領域では全国のこども病院を核とした治験システムおよびネットワークの樹立が緊急課題であると考えられ、いくつかのこども病院で少しずつ進んでいる新薬の治験の拘わっている CRC などの発言を得ながら議論が進んだ。

小児科領域の教育環境の中で、実は臨床薬理学教育が施されていないことは、これまでも指摘されていたが、今回トロント小児病院など海外の実情も含めシンポジウムが開催された。小児科領域に専門薬剤師が必要であるとの提案を含め、建設的な議論が進んだ。

成人領域と共同開催した特別講演には、横浜市立大学放射線医学：井上登美夫教授に「治験推進のための PET, AMS を用いた薬物動態測定法の臨床応用」と題して講演をお願いした。いわゆる「ゼロ・フェーズ」の薬物探索段階の方法論としての有用性について語られたが、その方法はそのまま小児の薬物開発に応用が可能であることも明らかにされた。小児期は、新生児期、乳児期、幼児期、学童など、薬物の血行動態からみてもきわめて複雑で、一筋縄ではいかないことは明らかであるが、この方法論の根本は、被曝量が少なく、かつ微量の血液で PK/PD がたちどころに明らかになる方法であり、小児科領域でこそ今後の進展が望まれることであった。

このように今回の学会は、小児の臨床薬理学にとってきわめて実り多いものとなり、参加戴いた方々にはお礼の申し上げようもない。不慣れな運営でみなさまには多々ご迷惑をお掛けしたことと思いますが、この成果の多さに免じてお許し戴きたい。たいへんありがとうございました。

第33回日本小児臨床薬理学会年会会長

横 田 俊 平

会長講演

小児医療における“治験”（医薬品臨床試験）～ Tocilizumab の経験から～
横田 俊平

会 長 講 演

小児医療における“治験”（医薬品臨床試験） ～ Tocilizumab の経験から～

横田 俊平

横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学

Clinical Trial of Drugs for Children — Experiences of Tocilizumab Trial in Japan —

Shumpei Yokota

Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine

はじめに

小児医学・医療がたいへん困難な時期に直面していることが、さまざまな場面で指摘されています。とくに小児に使われる薬剤のほとんどが“off-label”となっていることは由々しい問題で、その問題の解決は緊急の課題です。また、これまでわが国に小児の医薬品臨床試験を遂行するシステムを、小児科医自身が作り上げてきたのでしょうか。このような小児科医の側の反省もしなくてはならない。

第33回日本小児臨床薬理学会を主催するにあたり、小児の医薬品臨床試験（治験）の問題を取り上げたいと思います。最近、私たちはわが国で新たに開発された抗リウマチ薬、抗IL-6レセプター（R）・モノクローナル抗体（tocilizumab, 商品名 Actemura®）の小児治験を経験しました。この経緯をお話することで、小児治験がどのように進められるものか、今後どのようなシステムを構築することが望ましいかを考えてみたいと思います。

医薬品臨床試験の目的と経過

ある物質が薬剤として成立するためには、まず製薬会社が目的をもってさまざまな候補物質のスクリーニングを行います。かつて抗生物質の開発には、さまざまな土壌菌を選別しその分泌産物から候補物質を得ていましたが、それとは異なり、目的とする分子の活性を阻害する物質をコンピューター上でデザインしたり、生物活性物質の産生を促す物質を考案したり、あるいは生物活性の機能を遮断するモノクローナル抗体を実験動物で作成し、それを遺伝子工学技術でヒト化したりする手法が導入されています。Tocilizumabはこの最後の手法により開発された薬剤ですが、そもそもの開発目的は悪性リンパ腫の増殖阻断を狙った薬剤でした。

IL-6とIL-6Rの生体内の動態とそれぞれの役割については詳細な検討が終わっていましたが、いざヒトの身体内に投与した場合に、実験動物で行われた研究の結果と同様の効果が得られるのか、副作用の発現はないのか、などさまざまな、しかし基本的な問題が生じます。私たちがなによりも危惧した

ことは、たった1つの炎症性サイトカイン・レセプターをモノクローナル抗体で遮断するだけで、炎症全体を押さえ込むことが可能であるのか、という点でした。

動物実験から得たさまざまな情報、Castleman病に対する臨床試験の詳細な経緯、成人の関節リウマチ（RA）で進行していた臨床試験からの情報、またとくに成人Still病でtocilizumabが劇的な効果を得たという情報などを勘案して、一定の効果が得られるだろうという確信と、tocilizumabが薬剤として安全であるという情報に支えられ、医薬品医療機器総合機構と協議を繰り返し、学内の倫理委員会はもとよりGCP（Good Clinical Practice）に準拠した措置をとり、IRB（Institute Review Board）に調査を依頼し、病院内に設置されたCRC（Clinical Research Coordination）と協議を重ねました。

薬剤の臨床試験は、治験外使用、第I相治験、第II相治験、第III相治験と、段階を追って進めます（表1）。非臨床試験では、試験管内の検討、実験動物を用いてその物質の薬理作用と毒性、薬物動態などの検討が行われます。成人での臨床試験に入ると、治験の第I相では健康人ボランティアに依頼してPK/PDの検討と安全性試験を行います。また第II相ではその物質が薬剤として有効性があるか（オープン試験）、またどの位の投与量が適当か（用量設定）を少

表1 薬剤治験の目的と経過

・ 治験外使用	・ その薬剤（未認可）を使用しないと死の危険がある（救済的治験）
・ 第I相治験	・ 安全性試験（小児ではない） Healthy volunteer・PK/PD
・ 第II相治験	・ 有効性の探索的試験 用量設定・少人数
・ 第III相治験	・ 有効性の検証的試験 二重盲検・多人数

表2 ICH「小児治験のガイダンス」

- ・概念：小児に負担をかける治験は許されない。
- ・小児では第I相は行わない（原則）。
- ・成人で第I相、第II相が終了後、小児治験実施。
- ・インフォームド・コンセント/アセントが必要。
- ・成人で用いられる薬剤は小児治験も必須。
(小児臨床試験の成績は、承認申請資料の一部となるべきものである。)

表3 小児治験の実際

- ・GCP (Good Clinical Practice) 準拠
(医薬品の臨床試験の実施に関する基準)
- ・IRB (Inst. Review Board) 設置：治験審査委員会
(治験を公正に進め、危険を未然に防ぐ検討会)
- ・CRC (Clinical Research Coordination) 設置
(わが国では子ども病院ですら未設置施設が多い)
- ・治験実施計画実施基準 (プロトコル)
(小児治験では、子どもに不利にならない工夫が必要)
- ・同意説明文書
 - Informed Consent (保護者からの同意)
 - Informed Assent (小児被験者からの同意)

人数の治験者をお願いして検討します。そして第III相では、有効性を明らかにするために二重盲検法を多数の治験者をお願いして実施することになります。

とくに小児の臨床試験は、成人の第II相治験が終了しないと進められません。すなわち、小児臨床試験についてはICHのガイドラインが設定されており、成人の臨床試験でその治験薬が安全であるということ、一定の効果が認められること、この2点がクリアされない小児の臨床試験は開始できないように法的に定められています(表2)。なおこのガイドラインでは「成人で用いられる薬剤は小児治験も必須である」と定められているのに、この tocilizumab がわが国初の近代的小児臨床試験薬であったことは、わが国の医薬品開発がいかに後進国のレベルにしかないことを、逆に明らかにしていると思います。

小児臨床試験の実際

医薬品医療機器総合機構との協議の後、GCP、IRBの認可を経て、臨床試験実施計画書(所謂プロトコル)の作成に時間を費やしました(表3)。ここでは、なによりも臨床試験に参加される子どもたちに不利にならないように細心の注意が必要です。そのためには、これまで成人で標準化されたことをまったく新しいものに作り替える必要に迫られる場面も多々ありました。

たとえば第III相治験は「有効性の検証的試験」と位置付けられています。そのために成人では二重盲検法が採られます。しかしプラシーボ群に当たった子どもたちには、たいへんな不利益が生じます。そこで工夫が必要で、幸いなことに本臨床試験では第II相試験までに tocilizumab の著しい効果が判明していましたので、まず実薬を投与して病状を改善させ(オープン相。この段階で副作用の有無も判断できる)、病状が改善した状況を作った後に二重盲検試験に入るという工夫を行いました。また当然プラシーボ群では、効果が認められず脱落する子どもたちが次々とでることが予測されるので、脱落者には直ちに実薬の投与を開始し、そのまま「長期投与試験(オープン相)」に入って戴くこととしました。

また成人の場合、臨床試験への参加に際して「インフォームド・コンセント」を得ることが必須ですが、子どもではどうすればよいのか？子どもとはいえ臨床試験の説明を行うことは、

表5 有害事象

- ・治験中に生じたすべての事象＝副作用ではない
- ・「重篤な有害事象」
 1. 死亡
 2. 死亡の恐れのある事象
 3. 治療のための入院
 4. 入院期間の延長
 5. 障害
 6. 障害につながる恐れのある事象

人間として当然のことです。そこで保護者に対して「インフォームド・コンセント」を得ると同時に、子どもの年齢と理解度に応じて種々の「インフォームド・アセント」の用紙を工夫しながら作成しました。これも近代的臨床試験における「インフォームド・アセント」として、わが国では初の試みでした。もちろん、この過程にCRCが“第三者”的に関与し、子ども(家族)と医師の間に立ち、臨床試験が医師側の恣意的強制から免れる努力が行われることは言うまでもありません。

有害事象と副作用

薬剤には効果を期待する一方、必ず副作用が伴います。副作用のない薬剤はまったくありません。したがって臨床試験を進めるに当たっては、なによりも副作用の発現を早期に検出し迅速な対処を行う必要があります。とくに薬剤としていまだ認可を得ていない物質の臨床試験であり、さらに対象が小児であるため子どもに不利益な事象に目をつぶるわけにはいきません。では何をもって副作用とするのか？誰も答えをもっていません。そうであれば、臨床試験を行っている間に身体に生じた全てのことを把握し、その一つひとつを評価して副作用かどうか検討し、判断せざるを得ません。そこにでてくる考え方が、副作用を含むすべての異常な事象を網羅して検討する素材としての「有害事象」というものです(表5)。

「有害事象」とは、その薬剤の臨床試験を行っている全期間において、治験者に生じたすべての異常な事象を言います。風邪をひけばそれは有害事象ですし、交通事故に遭えばそれも有害事象です。問題は、それぞれの事象が使用中の治験薬と拘わりがあると考えられるかどうかということです。

表6 治験導入までの流れ

- ・非臨床試験：薬理作用・毒性・薬物動態
- ・臨床試験
 - 第Ⅰ相：成人治験 (healthy volunteer)
 - 第Ⅱ相：成人治験 (有効性の検討)
- ・小児治験 (第Ⅱ, Ⅲ相では以下の手順を繰り返す)
 - ①患者への治験計画の発案
 - ②医薬品医療機器総合機構への治験相談
 - ③製薬会社内 IRB での確定
 - ④治験届の提出と承認
 - ⑤当病院内 IRB の審査
 - ⑥治験開始
 - ⑦データ固定
- ・医薬品医療機器総合機構による評価・厚労省による認可

Tocilizumab の場合、炎症を惹起する炎症性サイトカイン(IL-6)の機能を遮断してしまうので、感染症に対しての注意が必須になります。したがって「風邪」も十分な副作用になります。

また単に「有害事象」というだけではなく、「重篤な有害事象」という重篤度を表す形容詞が頭につくものがあります。「重篤な有害事象」には、1) 死亡、2) 死亡の恐れのある事象、3) 治療のため入院処置が必要な事象 (たとえば下痢・脱水で“念のため”の入院も「重篤な有害事象」になります)、4) 入院期間の延長が余儀なくされる事象、5) 身体障害に至る事象、6) 障害につながる恐れのある事象の6つが挙げられます。これまで用いられていた「副作用」と、「有害事象」とは概念がまったく異なるので注意が必要です。

小児臨床試験開始までの流れ

成人の第Ⅱ相治験までの過程で、その物質が薬剤として成り立つことが判明した後、小児の臨床試験は表6に示すような手順で実施されます。小児臨床試験第Ⅱ相、第Ⅲ相では、この手順を繰り返すことにより臨床試験を進めていくことになります。また検査結果や臨床症状は主治医が十分にかつ即時的に把握するとともに、治験薬を供給している製薬会社の担当者が毎週主治医を訪れ、治験者に関する情報提供を行うとともに、主治医が把握している情報を記載し、記録を積み上げていくことになります。またこの相互の情報交換や臨床所見、検査値の記録・記載に、CRC が関与することは言うまでもありません。わが国では多くのこども病院でCRCが未設置の状態にあります。これでは「小児の off-label drug の早期承認を」と叫んでも、なんの説得力もありません。

こども病院では、全国27施設ができるだけ早くそれぞれの臨床試験システムを樹立し、相互にネット・ワークを組んで臨床試験をいつでも受けられる体制を整えることが求められています。それがこども病院の責任です。

表7 全身型若年性特発性関節炎

- ・弛張熱・リウマトイド疹・関節炎。
- ・心嚢炎・肝脾腫を伴い、成長停止。
- ・抗菌薬不応の「不明熱」として検出。
- ・鑑別診断が重要・困難。
- ・IL-6/IL-6R の著増が病態形成。
- ・「マクロファージ活性化症候群」へ移行。
- ・MAS により7%が急性死。
- ・病態移行は、cytokine storm に一致。
- ・ステロイド薬のみ効果。CsA が補助効果。



Tocilizumab の臨床試験

1. 全身型若年性特発性関節炎とは？

全身型若年性特発性関節炎は、弛張熱、リウマトイド疹が中核にあり、随伴する関節炎が徐々に進行して関節軟骨・骨の融解・癒合に至る疾患です(表7)。発症の当初は、抗生物質が効果のない不明熱として発見されることが多いのですが、さまざまな感染症(とくにウイルス感染症)、白血病などの悪性疾患、他のリウマチ・膠原病などとの鑑別が重要です。また全身の炎症が進展すると、心膜炎、肝脾腫を併発することも多く、ときにマクロファージ活性化症候群へ移行し、予後不良となります。

原則として抗核抗体やリウマトイド因子などの血清学的異常は認められません。一般的な血液検査では、白血球とくに成熟型顆粒球の増多、赤沈値、CRP、血清アミロイドAなどの急性相反応蛋白の増多が認められます。同時に血清IL-6/IL-6レセプター(R)が著増しますが、その由来は不明です。

全身型若年性特発性関節炎では、非ステロイド抗炎症薬(NSAID)で対応が可能な例は確かに存在しますが、それは一部の症例に留まります。NSAID不応例には経口プレドニソン(PSL)、methylprednisolone pulse療法を行います。後療法として適量のPSLを用いることになります。免疫抑制薬は原則として効果なく、cyclosporin、methotrexateが加えられることもあります。Cyclosporinは、本症がマクロファージ活性化症候群へ移行した場合、ミトコンドリアを介したapoptosisを抑制する効果はありますが、原疾患に対して炎症抑制効果はありません。

長期間にわたりPSLの使用を行わざるを得ない全身型若年性特発性関節炎は、やがてステロイド薬特有の副作用に見舞われることになります。また疾患に罹患したとたんに身長伸びが停止してしまうのも本症の特徴です。

2. 全身型若年性特発性関節炎に対するtocilizumab 治験の臨床試験(表8)

1) 治験外使用

全身型若年性特発性関節炎に対するTocilizumabの治験

外使用は、2000年2月に始まりました。当初、成人の関節リウマチやCastleman病での経験を参考にして体重1kg当たり4mgで開始しました。投与間隔は原則として2週間間隔で行うことにしましたが、臨床症状や炎症マーカーの推移により柔軟に対応することとしました。

第1回目の投与は5歳、男児に行われました。半年にわたり繰り返していた弛張熱はtocilizumab投与の翌日には平熱となり、子どもは「身体が軽くなった」と表現しました。投与4日後にはCRPは12.5 mg/dlから0.4 mg/dlへと著減し、1週間後には0.0 mg/dlとなった。3～4回の投与後にはtocilizumabの血中濃度は上昇し、以後安定的に血中濃度を得られるようになりました。また約2ヶ月後には、白血球数は10,000/μl以下となり、ステロイド薬の減量も可能となりました。臨床的には、寝たきりであったものが、ベッド上で遊びに興ずるようになり、リハビリテーション科の助けを得て車椅子での移動が可能となり、約1ヶ月後には病棟内を走り回るようになりました。この男児は約2年6ヶ月にわたり2週間ごとにtocilizumabの投与を受けていましたが、やがてtocilizumabそのものの投与を中止できました。

2) 第II相治験

第II相治験を全身型若年性特発性関節炎の子ども計11例に対して実施しました。方法は、“dose-escalating study”を用いました。まず対象症例に対してtocilizumab 2 mg/kgで開始し、2週間以内に炎症再燃のない例ではそのまま2 mg/kgを計3回投与し、再燃を認めた場合には4 mg/kgへ増量し、同量3回投与して評価を行いました。さらに再燃する例にはtocilizumab 8 mg/kgとし、3回投与後に評価を行いました(表9)。その結果、tocilizumab 2 mg/kgで3回投与を完遂した例は3例、4 mg/kgを3回完遂した例は5例、8 mg/kgを3回完遂した例は3例でした。

当初認められた弛張熱はtocilizumab 2 mg/kg投与翌日には全例で解熱しました。CRPも急速に減少しましたが、一部の例では約1週間後にCRPの再上昇があったためtocilizumab 4 mg/kgに増量しました。この量でもさらに一部の例では投与1週間後にはCRPの上昇を認めたため、今度は8 mg/kgへと増量しました。その後どの例もCRP再上昇、発熱を認めませんでしたので、この量で3回の投薬を完遂しました。

この間、臨床的には身体のだるさが消え、関節炎はやがて消失し、子どもの活動性は著しく向上しました。Tocilizumab 8 mg/kg投与2回目以降、血中tocilizumab濃度は順調に維持されて、このことが効果の持続につながったと考えられました。

第II相治験の実施中の有害事象は、鼻咽頭炎、

表8 Tocilizumab小児治験の流れ

<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験外使用： 5例 ・ 第II相治験： 11例(短期・長期) 〈有効性の探索的試験〉 方法：open-label, dose-escalating ・ 第III相治験： 56例(短期・長期) 〈有効性の検証的試験〉 方法：open-label → double-blind, placebo-controlled 治験

表9 第II相治験プロトコール

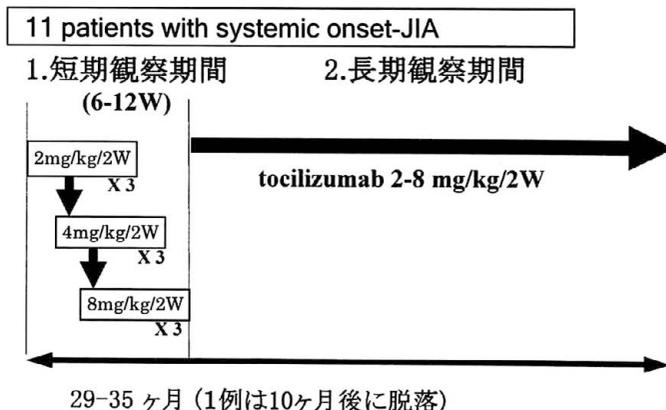


表10 第II相治験(長期観察)
JIA Core SetによるTocilizumab効果の評価

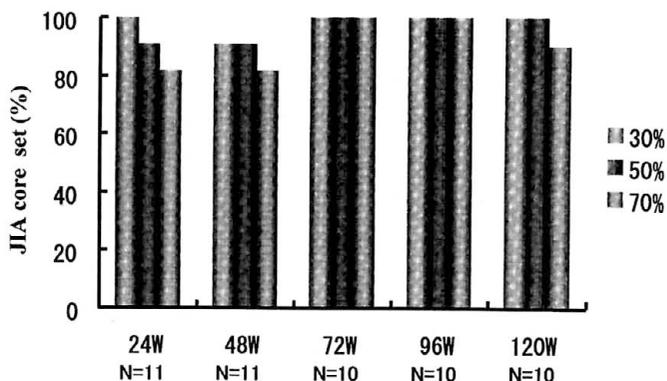


表11 第Ⅲ相治験プロトコール

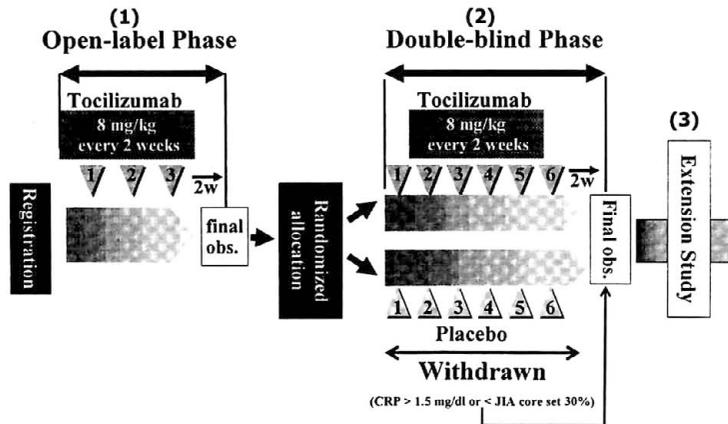
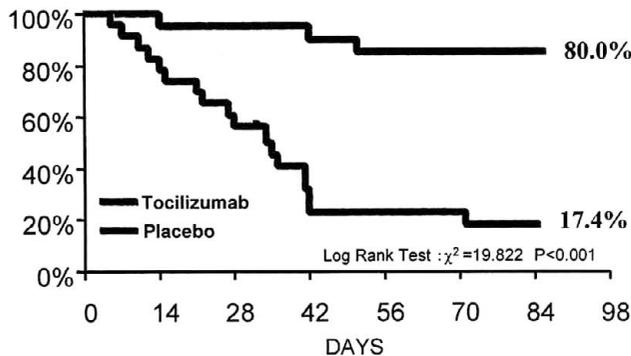


表12 Kaplan-Meier 解析



上気道炎、胃腸炎などがありました。いずれも軽微なもので投薬中止に至った例は一例もありませんでした。11例の短期治験の総合判定は、JIA Core Set 30および50改善率が90.9%、JIA Core Set 70改善率が63.5%でした。なおこの11例はすべて長期観察に移行し、すでに3年を越えました。この3年後の改善率は、JIA Core Set 30/50ともに100%、JIA Core Set 70は90%と著しい改善率を示しました(表10)。

tocilizumab 投与が3年間にわたり継続したことの意義は、まず副作用がないか軽微であったこと、また効果が著しかったため中止を希望する子どもがなかったことにあります。なおこの間、1例のみ消化管出血にて脱落しました。この例は既往のステロイド性潰瘍によるものと考えられました。

3) 第Ⅲ相治験

2005年春から第Ⅲ相治験を開始しました(表11)。第Ⅲ相治験では、全身型56例に対して小児用医薬品治験では本邦で初の“placebo-controlled, double blind study”が多施設にて実施されました。病児の不利にはならないように、当初は実薬を3回投与するopen studyとしたことは、前述のとおりです。治験中にCRP上昇が認められた場合には、脱落例としてただちに実薬の投与に切り替える方法を探りました。

オープン期間では第1回目の tocilizumab 投与により全例で発熱が抑制され、CRPは1.0 mg/dl以下に抑えられました。計3回の実薬投与によりCRP 1.5 mg/dl以下に抑制できなかった例は数例に過ぎませんでした。多くの例で二重盲検試験へ移行でき、ブラインド期間12週間の完遂率は実薬群で80%、プラシーボ群で17%と、実薬群で圧倒的な効果維持が認められました(表12)。

安全性に関しては、有害事象として鼻咽頭炎、上気道炎、咽頭炎、胃腸炎などの感染症が多く、重篤な感染症は1例も認めなかったものの、これらは炎症を惹起するサイトカインであるIL-6のシステムを抑制することによる副作用と考えられました。

以上の結果から、これまで大量のステロイド薬以外に治療法がなかった全身型若年性特発性関節炎に対し tocilizumab は劇的な効果のあることが証明され、さらに注意深い管理の下で副作用も軽微なものに押さえられることが明らかになりました。

3. tocilizumab の臨床試験から学んだこと

全身型若年性特発性関節炎は根本的な発症原因はいまだ不明ですが、いま起きている臨床症状・検査所見はIL-6という炎症性サイトカインの過剰産生により生じていることが明らかにされています。一方、今回、遺伝子工学的手法で開発されたヒト化抗IL-6レセプター・モノクローナル抗体(tocilizumab)を本症に適用したところ、複雑な臨床症状が短時間のうちに消褪することが明らかになりました。このように炎症性サイトカインのひとつであるIL-6の過剰状態を矯正することにより、炎症全体の抑制が達成されたことから、ひとつのサイトカインが、明らかに病態形成に関わることを臨床的に証明しました。

生物学的製剤の現況と問題点

欧米では合成TNFαレセプターであるetanercept(エンブレル®)を関節型若年性特発性関節炎の難治例に適用しその効果が喧伝されてきました。このetanerceptとtocilizumabと合わせて小児リウマチ医にとっては難治例の治療に有効な生物学的製剤という武器を入手できたこととなります。しかしその一方で、高価な薬剤であり、また炎症を抑制する薬剤であるため使用経験を積まないと使い方によっては患児がたいへん危険な状態に遭遇する危惧もあります。エンブレル®とやはりTNF遮断薬であるレミケード®(一般名infliximab)では、市販後調査により結核の発症が通常の5~10倍に達することが明らかになりました。一方で結核という疾患の発症にTNFαの関わりが重要であるという新しい知見を加えることとなりました。また治療薬として用いる際の重要な注意点となりました。また心機能に障害をもつ患者ではTNFαが生体防御的な役割を果たしている可能性が指摘されており、これを遮断することで心機能に悪影響を与えることが危惧されています。また toc-

ilizumabにおいても、IL-6/IL-6Rシステム自体、免疫・炎症における役割は解明されてきましたが、心機能、内分泌・ホルモン系の調節機能（とくに hypothalamic-pituitary-adrenal axis）、骨・骨成長などに対する役割の解明はまさにこれからの課題です。したがって tocilizumab の使用にあっては、その使用法の習熟が求められ、とくに副作用、危険徴候の把握の方法など、細心の注意が必要であることがわかりました。

おわりに

わが国の小児科領域においても、ようやく近代的臨床試験が実施できることが証明されました。子どもに使用する薬剤であるからこそ、しっかりした臨床試験で効果、副作用について十分な検討が必要であると思います。まずは全国のこども病院に臨床試験システムを整備し、ついで全国ネット・ワークを構築し、いつでも臨床試験が実施できる体制を整えることが先決であると考えます。日本小児臨床薬理学会が率先してこの運動の先頭に立つことを願って止みません。

特別講演

治験推進のための PET, AMS を用いた薬物動態測定法の臨床応用
井上 登美夫

特別講演

**治験推進のためのPET, AMSを用いた
薬物動態測定法の臨床応用**

井上 登美夫

横浜市立大学大学院医学研究科 放射線医学

Clinical Application of Pharmacodynamic Measurement with PET/AMS for New Drug Development

Tomio Inoue

Department of Radiology, Yokohama City University Graduate School of Medicine and School of Medicine

医薬品として認められていない候補化合物 (Investigational New Drug, IND) を 100 µg 以下、薬理効果を与える用量の 1/100 未満の投与量でヒトに投与し、薬効や血中濃度、代謝物の情報を高感度分析法で収集する試験をマイクロドーズ試験と称している。高感度分析法としてはポジトロンエミッショントモグラフィ (PET)、加速器質量分析法 (AMS)、LC/MS/MS が有用と考えられている。

現在の PET 検査は ^{18}F -FDG によるがんの診断や検診に主に利用されているが、この PET 検査 (PET/CT 検査) を薬物動態測定に利用することで創薬治験を効率的に行える可能性が提唱されている¹⁾。PET 検査は以下の手順で行われる (図 1 参照)。まず病院内に設置された院内サイクロトロン (加速器) で陽電子を放出する放射性核種 (例えば ^{11}C , ^{18}F など) を作成する。次に、コンピュータ制御の合成装置を介して、薬剤に放射性核種を標識し放射性薬剤を合成する。この放射性薬剤は陽電子を放出することで 180 度 2 方向同時に 2 つのガンマ線を放出する²⁾。このガンマ線はエネルギーが高かつ 2 方向同時に発生するため、この情報を生体内の薬剤の位

置情報として PET 専用機あるいは PET/CT 装置で検出することができる (図 1)。PET の場合、コンピュータで画像を作成する際に、通常のアイソトープ検査より定量性および空間分解能の高い映像を作ることが可能である。薬物動態解析としては、ガンマ線という信号を出す PET 診断薬を用いて薬物の動態を直接あるいは間接的に目に見える画像として評価する。ひと投与の前段階の動物実験を目的とした小動物用マイクロ PET (マウス、ラットが対象) も市販化されている。この装置の利用は、従来投与後の時間経過ごとに数匹ずつ解剖して得ていたデータを 1 つの個体の生体内で継続的に観察できるため実験の効率化が期待できる。

PET を利用する薬物動態研究の欠点として、放射能の半減時間が短い (^{11}C は 20 分, ^{18}F は 110 分) ため薬剤投与初期の分布しか映像化できない限界があることがあげられる。また、どのような化合物も標識できるわけではなく、標識法自体の研究開発も必要である。一方、PET 利用の長所は、薬剤分布が視覚的・定量的にヒトで把握できることである。また薬剤投与量が物理量として極めて微量であり、いわゆるマイクロ

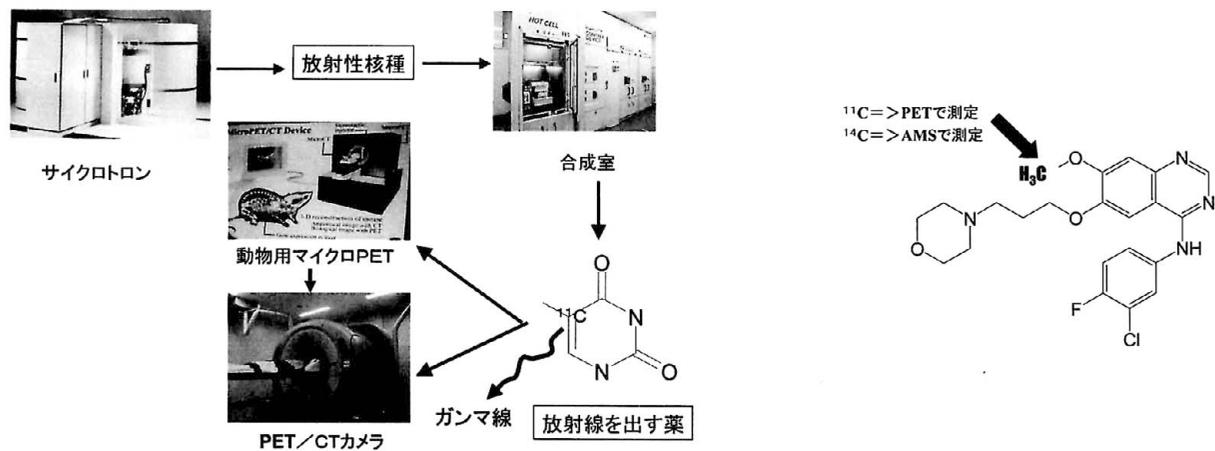
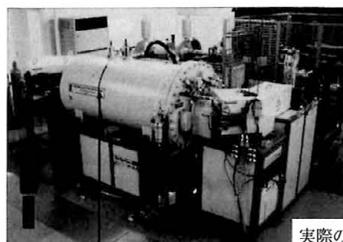


図 1



(IAA社よりご提供)

実際の機械の大きさは
9m × 9m くらい
設置してある部屋は、
12m × 12m の広さ

図2

ドーズの範疇に入るため重篤な副作用がほとんどないことも大きな利点といえる。

PETを用いた創薬開発あるいは治験への応用としては3つのカテゴリーが想定されている。第一は探索型臨床試験のマイクロドーズ試験としてのPETの利用である。開発薬剤の化学構造をそのまま維持したRI標識薬剤（多くは ^{11}C が想定される）のPET検査を施行し、標的臓器の集積性などを評価するスクリーニングである。第二は、開発薬剤の標的となる受容体への薬剤占拠率を別のリガンドで標識したPET製剤によって間接的に測定し、臨床適用量の設定を行う手法である。中枢神経作動薬などですでに利用されている。第三は薬効の評価方法としてPET画像をバイオマーカーのように用いることで精度の高いあるいは迅速な評価を行う試みである。サロゲイトエンドマーカー（代理のマーカー）という表現が使われているが、たとえば、cytostaticな作用機序のがん分子標的薬の評価を、CT上で腫瘍の大きさの変化で評価する代わりに ^{18}F -FDGなどのPETで観察される腫瘍代謝の変化で評価する方法である。

AMSはaccelerator mass spectroscopy（加速器質量分析）の略称であり、従来から遺跡からの発掘物の放射性同位元素 ^{14}C の存在比から遺跡の年代測定を行う測定手法として考古学で利用されていた。AMSを薬物動態解析用専用に使える加速器（図2）を有する企業は国際的にもきわめて少なく、欧米に3-4社で、わが国でも株式会社加速器研究所（IAA）1社である。この技術の最大の特徴は測定感度が極めて高いことであり、薬物動態試験に用いた場合、従来のLC/MS/MSなどよりはるかに微量なレベルまで測定できる³⁾。 ^{14}C のAMSは放射能自体を測定するのではなく非常に感度が高いため、ヒトに投与する ^{14}C 開発薬剤の放射能レベルは現在のわが国の法令レベルで定義される放射性同位元素の放射能レベル以下である。したがって放射線被ばくの問題もきわめて小さい

ことから、この技術を治験早期にヒトADME試験など薬物動態解析に応用し、治験を効率化あるいは促進することが期待されている。具体的には ^{14}C 標識薬剤を投与後経時的に採血・採尿を行い以下の手順で測定する。

- 1) 試料を燃焼し、 CO_2 とする。
- 2) 捕集した CO_2 を還元シグラファイトとする。
- 3) ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C を加速器により分離する。
- 4) ^{14}C 量を ^{12}C との相対値として測定する。

この薬物動態解析の結果から、通常の治療量で実施する第I相に移行できるか否かのスクリーニングを行うことで、創薬治験の不要な開発コストと時間を節減するという考え方である。

マイクロドーズ試験としてのPET/AMSを用いたヒトにおける薬物動態研究は、ヒト-動物間、人種間、小児-成人間の薬物動態に関するインビボデータの乖離の可能性を示せることが期待される。小児薬物動態の解析にPETやAMSのように放射性核種を用いることについては、放射線被ばくの面から躊躇される傾向がわが国にはある。米国ではFDAが承認する形の各施設の放射性薬剤研究委員会（RDRC, radioactive drug research committee）の規約の中に、小児科専門医が評価者になることや、小児への被ばく線量レベルなどが明記されている。今後わが国でも小児薬理学の発展のためにこのようなRIの小児投与放射エネルギーに関する指針が明記されていくべきと考える。

放射線医学は従来あまり臨床薬理学との接点の多くない領域であった。PETとAMSは放射性同位元素を用いる核医学領域の技術であり、またPET以外の画像を利用した薬効評価も重要となってきている。このような背景から今後放射線科医が臨床薬理学を研究される皆様の支援をする立場でもっと積極的に関与していくべきと考える。

文献

- 1) 井上登美夫, 岡卓志. 第4章 6. PETによる抗腫瘍薬の評価 マイクロドーズ臨床試験 理論と実践—新たな創薬開発ツールの活用に向けて. 株式会社じほう 2007; pp. 185-192.
- 2) 萩原浩明, 井上登美夫. 「3.2 核医学による診断, 治療」, 「3.3PET」放射線医学—生体と放射線・電磁波・超音波—. 株式会社学会出版センター 2007; pp.72-75.
- 3) 野口英世. 第3章 5. 天然レベルの ^{14}C —標識薬物を用いたマイクロドーズ臨床試験 マイクロドーズ臨床試験 理論と実践—新たな創薬開発ツールの活用に向けて. 株式会社じほう 2007; pp.104-113.

教育講演

- ・小児薬物療法検討会での報告書作成について

土田 尚

- ・H5N1 高病原性トリインフルエンザの流行と新型インフルエンザ大流行の危惧

田代 真人

教育講演

小児薬物療法検討会での報告書作成について

土田 尚

国立成育医療センター 総合診療部

Preparing Reports for Committee on Pediatric Medication

Nao Tsuchida

Department of Interdisciplinary Medicine, National Center for Child Health and Development

はじめに

小児領域の医薬品は歴史的にも、治療上の孤児的状況 (Therapeutic Orphan) に置かれていると1960年代には既に Shirkey が指摘して久しく、現在もまだその状況が続いている¹⁾。しかし、欧米では最近、小児領域の、例えば、適応外使用されている医薬品の開発の問題等に対する法制化を含む方策が次々と講じられてきている。

小児薬物療法検討会は、平成17年度に厚生労働省により開始されたものだが (医薬食品局審査管理課がこの検討会を取り仕切る)、これは、それら解決策の我が国がとった方法のひとつでもあると言えよう。

ここでは、小児薬物療法検討会の目的、その流れ、実際に鍵となる報告書作成についてや留意点を説明したい。発表は平成18年11月末であったが、原稿作成時に少し新しい情報も追加した。

以下、個人的な見解も含まれていることをご了承いただきたい。

小児薬物療法検討会の目的

「小児の疾病を治療するのに不可欠と考えられている医薬品であるにもかかわらず、治験や製造販売後調査等によるデータの集積が少ない等の理由により、小児における標準的な用法・用量や安全性が明らかでないことや、小児医療に必要な適応が承認を受けていないことから、適切に小児に投与しにくい医薬品が存在することが指摘されている。

小児におけるこれらの問題点を解決するため、本検討会議では、

- ・ 小児薬物療法の有効性及び安全性に関する文献的エビデンス等の収集及び評価
- ・ 国内における小児への医薬品の処方実態の把握

等を行い、さらに、得られたエビデンスを医療従事者に情報提供することにより、適切な小児薬物療法が行われるよう環境整備を進めることを目的とする。」

小児薬物療法検討会議の開催要綱には、このように記載されている。(下線は開催要項どおり)

なお、この検討会に係る資料の多くは、厚生労働省のホームページから入手することができるので、参照されたい²⁾。

小児薬物療法検討会関連の流れ

まず、日本小児科学会の20余の分科会がそれぞれ、必要とされる医薬品のプライオリティリストを当該分科会 (主にその薬事委員会) で検討・作成することにはじまる。この分科会での作業等確認は、当該医薬品の文献的エビデンスを収集・評価することを中心に、従来より活発に活動が続けられてきた、厚生労働省班研究 (主任研究者:当初大西鐘壽先生。現在は松田一郎先生を経て、伊藤進先生がご担当されておられる) が母体になって行われており、最近では年2回を目処に拡大班会議が開催されている。

なお、日本小児科学会も、その薬事委員会により平成16年度に策定された「小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン」³⁾を承認し、日本の子どもたちの薬物療法の向上に貢献するよう努めており、先の厚生労働省班研究をはじめとして、本検討会とも連携し、活動が進められている。

小児薬物療法検討会で検討対象とするものは、

1. 検討対象とする医薬品の類型

- 1) 国内に同一有効成分の医薬品はあるが、必要な剤形の無いもの (例:現在、脱カプセル、錠剤つぶし、静注用製剤の経口投与で対応している場合等)
- 2) 国内に同一有効成分及び同一剤形の医薬品はあるが、小児 (あるいは特定の年齢群) の必要な適応 (以下「新規適応という。’) が無いもの
 - (ア) 小児 (あるいは特定の年齢群) の他の適応はある (用量や安全性の評価がある程度されている)
 - ① 成人や他年齢群でも新規適応がない
 - ② 成人や他年齢群では新規適応がある
 - (イ) 小児 (あるいは特定の年齢群) の他の適応もない
 - ① 成人や他年齢群でも新規適応がない
 - ② 成人や他年齢群では新規適応がある

3) 国内に同一有効成分、同一剤形及び同一適応の医薬品はあるが、小児（あるいは特定の年齢群）の用量が不明確なもの

(ア) 海外（米・英・独・仏など、承認審査に係る薬事規制が我が国と同等と考えられる国。以下同じ）の添付文書でも明確な用量記載がない

(イ) 海外の添付文書では明確な記載がある

4) 小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分、あるいは行き過ぎているもので、保険で査定される可能性が比較的高い等の問題があるもの

※ 以下の医薬品については、本検討会の対象外とする

- ・ 海外で承認されている、あるいは海外で治験中であるが、まだ国内に製剤がない（原則として新規性の高い）医薬品
- ・ 海外で承認されている臨床上必要不可欠な比較的古い医薬品で、国内に製剤がないもの
- ・ 試薬を転用している医薬品、施設で化学合成している医薬品など

2. 対象医薬品の優先度決定の基準

以下の（ア）に記載されているレベルのエビデンスがあり、かつ、（イ）のいずれかを満たす医薬品について、（ウ）の観点も加味して優先度を決定する。

（ア） エビデンスレベル

- ① 米・英・独・仏等承認審査に係る薬事規制が我が国と同等と考えられる国で承認された効能・効果及び用法・用量を持つ医薬品が原則
- ② ①でない場合、複数の検証的な臨床試験結果がある、あるいは多くの世界的に認められた教科書に標準的治療として記載されている等、エビデンスが十分にあると考えられる医薬品

（イ） 適応疾患の重篤度等

- ① 適応疾患が重篤であり、生命に重大な影響がある疾患
- ② 適応疾患が重篤であり、病気の進行が不可逆及び/又は日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ③ その他（例：適応疾患は重篤ではないが、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患）

（ウ） 小児科領域における医療上の有用性

- ① 既存の治療法・予防法が無い
- ② 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の治療法・予防法と比べて明らかに優れている
- ③ 本邦で広範に使用され、用法・用量等を適正化することによる臨床現場への影響が大きい

となっている。

厚生労働省では、この小児薬物療法検討会の他に、未承認薬使用問題検討会も開催している²⁾。未承認薬使用問題検討会を知ることで、小児薬物療法検討会の目的について、より明確に理解できるに違いないと思われることもあり、参考までにこの開催要項を記す。開催要項には、

「欧米諸国で承認されているが、国内では未承認の医薬品（以下「未承認薬」という）について、

・ 欧米諸国での承認状況及び学会・患者要望を定期的に把握し、

・ 臨床上の必要性和使用の妥当性を科学的に検証するとともに、

・ 当該未承認薬について確実な治験実施につなげることにより、その使用機会の提供と安全確保を図ることを目的とする。」と記載されており（下線は開催要項どおり）、医療上特に必要性が高い（適応疾患の重篤性と医療上の有用性）と認められるものを扱うことになっている。

小児領域における薬物療法に関する医学的・薬学的な学識経験を有するもので構成される小児薬物療法検討会では、上記目的のために、各分科会が挙げたプライオリティリストの中から、対象品目を検討・選択する。現在、以下の8品目が選択されている。なお、ここで記載されている適応は、分科会での作業の中で出てきたものそのままであるので、注意されたい。この後、これら適応を含め、検討されていくことになる。

1. 酢酸フレカイニド

「頻脈性不整脈（発作性上室性頻拍、非発作性上室性頻拍、心室頻拍）」に関する検討（日本小児循環器病学会）

2. メチルフェニデート

「注意欠陥及び多動性障害」に関する検討（日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会）

3. シプロフロキサシン

「β-ラクタム剤無効の重症感染症」に関する検討（日本小児感染症学会）

4. メトレキサート

「若年性特発性関節炎」に関する検討（日本小児リウマチ学会）

5. シクロホスファミド

「小児リウマチ性疾患」に関する検討（日本小児リウマチ学会）

6. アセトアミノフェン

「小児科領域の解熱」に関する検討（日本外来小児科学会）

7. A型ボツリヌス毒素

「眼瞼けいれんの改善、片側顔面けいれんの改善及び傾性斜頸の改善並びに脳性麻痺における下肢痙縮の改善」に関する検討（日本小児神経学会）

8. アシクロビル

「新生児単純疱疹ウイルス感染症」に関する検討（日本未熟児新生児学会）

対象品目が決まると、各分科会担当者が（1）小児薬物療法の有効性及び安全性に関する文献的エビデンス等の収集（及び評価）や（2）国内における小児への医薬品の処方実態調査の実施及び結果等についての報告書を作成する。その後、報告書に記載されるエビデンスのレベルや報告

書の記載ぶりを統一するために、内容のチェック等を行うよう構成された、各分科会担当者を含む、小児薬物療法検討会ワーキンググループで検討され、報告書最終案が出来上がる。年4回を目処に開催される小児薬物療法検討会では、上記(1)、(2)と(3)得られたエビデンスの医療従事者への情報提供等を中心に議論・検討される。

(3)については、検討会でエビデンスが十分であるとされたものは、主に薬事・食品衛生審議会の事前評価を経て、製薬企業へ承認申請を依頼(研究開発振興課と相談)し、製薬企業が承認申請、審査の後承認ということになる。また、一定のエビデンスがあるとされたものは、製薬企業へ添付文書の改訂指導(安全対策課と相談)がなされることにより、添付文書が改訂されていくものもあるとされている。エビデンスが不十分なものは検討を進めない。これらの振り分けについては、ワーキンググループ時にもある程度の方向性が決められる。検討会で剤形の追加又は投与経路の追加を求められた場合の考え方としては、基本的に必要不可欠なものに限り、製剤設計、規格設定、安定性試験、同等性試験(先発品と後発品の品質の確認)を除き公知申請を求める。製薬企業は製剤設計、規格設定、安定性試験、同等性試験(先発品と後発品の品質の確認)の実施(必要に応じて製造設備の整備)目処を検討し、厚生労働省に報告するということになる。

小児薬物療法検討会では、その医薬品について報告書で適切な評価をすること、即ち報告書そのものが鍵となる。そこで、以下、小児薬物療法検討会での報告書作成の実際についてお話ししたいと思います。

小児薬物療法検討会報告書に記載すべき事項

小児薬物療法検討会の目的やその流れからも、その報告書に盛り込むべき内容は以下のようなものが示されている。

1. 当該薬物療法の小児科領域における医療上の必要性(総論)
 - * 必要と考えられるすべての効能・効果、用法・用量、新たに必要とされる剤形等について説明
 - * 「小児薬物療法検討会議において検討対象とする薬物療法の考え方」中の「優先度決定の基準」の「(イ)適応疾患の重篤度など」および「(ウ)小児科領域における医療上の有用性」のどのカテゴリーに相当するかについて明らかとなるよう説明
2. 我が国で必要と考えられる具体的処方等に関する概要
 - * 必要と考えられる、効能・効果、用法・用量を記載すること
 - * 必要な剤形と、必要であれば剤形ごとの効能・効果と用法・用量についても記載すること
 - * 国内添付文書の「使用上の注意」等に記載するべき内容などについても記載すること

3. 文献情報等

① 欧米4カ国での承認状況

- * 米・英・独・仏の添付文書に記載された、効能・効果及び用法・用量とその他の小児関連の情報を中心に、国名、剤形等を明示して記載すること。また、剤形により、効能・効果及び/又は用法・用量が異なる場合には、その内容を記載すること
- * 必要に応じ、欧米での使用方法と、上記2.で推奨される我が国での使用方法との相違について説明する。欧米での使用方法と異なる場合には、その異なる必要性やそれを支持するエビデンスの概要について記載する

② 無作為化比較試験

- * 文献の検索方法(検索式や検索時期等)を示し、検索された論文のうち重要と考えられる論文の概要、重要と判断された根拠を記載すること。都合のよい文献のみを引用せず、無効とする文献や、安全性に懸念を示す文献なども公平に採用すること(網羅的な評価が必須である)
- * 臨床試験の概要説明には、どのような臨床試験であるか。(ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験など)、対象(疾患、重篤度、症例数など)、具体的な有効性評価(主要評価項目、例数や統計的評価など)、及び安全性評価(有害事象の頻度、程度、主な有害事象名など)等、医薬品の評価に必要な情報を盛り込むこと(抗がん剤併用療法検討会議の報告書を参照)。(単に「有効であった」、と記載しても読者は評価できない)
- * 小児では、年齢ごとの用量設定が必要とされることが多い。特定の年齢群の用量評価に重要と判断される薬物動態試験結果についてはその概要を説明すること
- * 論文はただむやみに引用するのではなく、科学性について十分に配慮した上で引用すること

③ Peer-review journalの総説、メタアナリシス等の報告状況

- * 都合のよい総説のみを引用せず、公平に評価すること
- * メタアナリシスについては結論だけでなく、評価内容についても必要に応じて記載すること

④ 教科書等への標準的治療としての記載状況

- * 国内外の代表的教科書、薬用量ハンドブックなどの記載状況を列挙すること

⑤ 学会又は組織・機構の診療ガイドラインへの記載状況

- * 学会名や組織・機構名等を含む出典も記載。海外のものであれば国名も記載すること

4. 国内での使用実態

- * 文献の検索方法(検索式や検索時期等)を示し、検索された論文のうち重要と考えられる論文の概要、重要と判断された根拠を記載すること。都合のよい文献のみを引用せず、無効とする文献や、安全性に懸念を示す文

献なども公平に採用すること（網羅的な評価が必須である）

* 用法・用量，有効性，安全性を可能な限り網羅すること

5. 有効性の総合評価

* 複数の効能・効果がある場合は，それぞれの効能・効果の妥当性の評価についての議論を含むこと

* 必要であれば，剤形ごとの議論を含むこと

* ネガティブデータを無視せずに，必要に応じて評価すること

6. 安全性の総合評価

* 成人に比して，小児で明らかに有害事象発現が多いことはないか，小児特有の有害事象がないか等の情報は重要であり，その評価について可能な限り言及すること

* 比較試験等での安全性情報の頻度・程度の違い等の情報がある場合は，その内容も必ず評価すること

* 小児に対する当該使用方法の安全性に懸念を示す文献がある場合。その評価を必ず記載すること

7. 用法・用量の妥当性

* 投与量の妥当性，剤形についての議論を含むこと

* 必要があれば，剤形による整合の必要性についての議論を含むこと

8. 追加国内使用実態調査の必要性

* 追加国内使用実態調査の必要性の有無とその理由を記載

9. その他

実際には，これらの内容を記載するための様式が準備されており，報告書はそれに従い，作成していくことになる。

以下に，さらに，報告書作成時にはどのようなことに留意すべきか，おおよそ類推できる考えを追加しておく。

1. では，なぜ優先度が高いのかを専門家でない方にもわかるよう説明する必要があり，適応外使用することで困っている点についても，例えば，小児での安全性が確立していないもの，安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので，保険で査定される可能性が比較的高い等の理由はしっかり記載する必要がある。

2. では，基本的には米・英・独・仏で承認されている内容と齟齬を来さないことが重要であろう。仮に，海外承認以外の内容を盛り込む場合には，質の高い臨床試験の結果等のエビデンスに基づく，説得力のある科学的理由付けが必要であろう。使用上の注意に記載すべき内容についても，海外（場合により国内も）小児における薬物動態試験結果，使用実態調査の情報やエビデンスに基づくガイドラインに明示された用法・用量についての記載ができる場合があるかもしれない。

3. の①では，欧米4カ国の添付文書集（例えば，米の Physician's Desk Reference，英の Medicines Compendium，独の Rote Liste，仏の Dictionnaire VIDAL 等），インターネットの活用〔海外製薬企業のホームページ，上記の添付文書の電子版，米国食品医薬品局（U. S. Food and Drug Administration: FDA）や欧州医薬品審査庁（European Medicines Evaluation Agency: EMEA）の Heads of Agencies 等〕等が参考になる。今後は，もっと製薬企業に協力を依頼することがあってもよいのではないかと思われる。内容は，用法・用量，効能・効果，その他薬物動態等の情報，安全性についての記載，剤形変更の際の調整方法の記載等となるだろう。

3. の②では，コクランをはじめとしたシステムティックレビューやメタアナリシスを利用すれば，レビュー時までの重要文献は網羅されていることとなり，こちらの目的と合致した内容でレビューされている場合にはかなり有用と言えよう。一流紙の総説，Clinical Evidence，Up To Date や Drugdex 等の内容も可能な限り吟味したい。これらの文献リストはそれぞれの項目毎（公表論文，メタアナリシス，教科書，ガイドライン等）に整理しておくとう便利である。

文献の検索条件は報告書に明記する必要がある。そのために文献検索の記録の保存が必要で，どのような検索システムを利用したのか，どのような検索キーワードを掛け合わせたのか，その他の条件設定はあるのか等が重要となろう。抗がん剤併用療法検討会²⁾での報告書は，本検討会でもたいへん参考になる。

ランダム化比較試験ではピボタルな論文の選択が重要で，例えば，コクランのシステムティックレビューで採用された論文を中心に評価すると効果的であり，症例数が多く，質の高いもの，承認申請の中心データになったもの，歴史的に有名なものもポイントであろう。

臨床試験に関する文献をまとめる際には，試験デザイン，対象（年齢，性別，人数等），有効性評価に関する事項（エンドポイントは何か等），安全性評価に関する事項（重篤度・重症度や人数，特有の事象等），結果や考察等は押さえておく必要がある。もちろん，いつ，どこで報告されたものであるのかも重要である。

薬物動態試験の成績は，年齢によって投与量が異なる可能性があることに注意する。特に，必要な年齢群における投与量の妥当性はおさえておく必要がある。添付文書に引用されている試験結果があればそれを，また小児科系のみならず，臨床薬理系の雑誌やレビューも可能な限りチェックしたい。

Peer-review journal の総説やメタアナリシスはコクランレビューの中から探すことも可能である。

教科書は海外の標準的なものを2～3種類以上確認したい。国内の標準的なものも数冊引用したい。例えば，小児科領域であれば Nelson やその専門領域での代表的な教科書等は目を通すべきであろう。

学会又は組織・機構のガイドラインでも網羅性が重要で，国内や欧米のものとなるだろうが，国内のガイドラインしかないとなると，論文にそのエビデンスが十分存在するか等について，特に留意が必要となる。

4. では、論文、厚生労働省等の班研究、製薬企業の製造販売後の情報等であろう。重要なのは、国内の使用実態（用法・用量、効能・効果）が今回考えられているものと同様かどうかということであろう。可能な限り、有効性や安全性情報も拾いたい。追加の使用実態調査の要否については、ワーキンググループでも検討される。

5. では、海外（米・英・独・仏）での承認効能が基本となる。海外にない効能の追加となると、質の高いランダム化二重盲検比較試験等の結果から有効性が明らかに認められる等、明確なエビデンスがないと難しいということになる。複数の効能・効果であれば、それぞれの妥当性の議論を含むことになる。剤形毎の議論が必要なことになる。もちろんネガティブデータも無視しない。

6. では、海外添付文書の情報が主な情報源になることが多いであろうが、可能な限りの情報を拾い上げることが大切である。小児特有の副作用がないか、小児で成人に比して副作用発現が多いことはないか。比較試験で安全性に対照と違いがないか。安全性に懸念を示す情報がないかなどには留意する。

7. でも基本的に海外（米・英・独・仏）で承認されている、用法・用量の範囲となるであろう。収集したエビデンスとの整合性が概ねとられているか、例えば、国内使用状況を鑑みた上で、その妥当性が示されているか。もし、変更が必要な場合には、その科学的根拠を示す必要もあって、質の高い薬物動態試験や薬力学試験の結果ということになる。国内成人の用量には常に配慮する。さらに、年齢により、投与量を変える必要はないか、剤形により投与量を変える必要はないかも重要であろう。

おわりに

以上のように、小児薬物療法検討会で質の高い報告書を作成することは、小児領域での医薬品適応外使用問題をより

高い可能性をもって解決することになると言える。

個人的には、報告書作成作業そのものは、通常の診療ガイドラインを作成するためのエビデンス評価と変わらないと感じる。小児領域のエビデンス評価法の均質化のためにも役立つと思う。その点では、小児診療レベルの向上にも繋がるに違いない。

一方、本検討会では、小児領域全体のバランスの中でのその対象品目の位置付けはもちろんのこと、品目の背景の独自性について、品目毎、きめ細かく対応していくことが求められていることも忘れてはいけなと思う。さらに、小児薬物療法検討会が進められていく中で、今後十分に論議されていかなければならない、未知な事情が出てくるかもしれない。本検討会には常に、このような慎重さが要求されていると思う。

我が国の小児診療現場は、いろいろな面で現在たいへん厳しいものとなっている。この小児薬物療法検討会、中でも、特に鍵となる報告書作成は大切な位置付けにあるが、臨床現場に従事する医師がそのために大きな負担を感じてはいけなはずのものである。数年間のうちに多くの品目を検討するということであるなら、なおさら、製薬企業の本検討会への協力という枠組みについて等早急に考慮されるべきであると思う。個人的にはそのように感じる。

文献

- 1) Shirkey HC. Editorial Comment. Therapeutic Orphans. J Pediatr 1968; 2: 119-120.
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#isei>
- 3) 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促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.

H5N1 高病原性トリインフルエンザの流行と 新型インフルエンザ大流行の危惧

田代 真人

国立感染症研究所ウイルス第3部

Outbreaks of Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 and Threat of a Pandemic Influenza

Masato Tashiro

National Institute of Infectious Diseases, Department of Virology III

H5N1型高病原性鳥インフルエンザに由来する新型インフルエンザ大流行の危惧が高まっている。過去の新型インフルエンザは弱毒型ウイルスによる呼吸器感染であったが、H5N1型ウイルスは鳥類や哺乳類に致死的全身感染を起こす。患者の多くは小児・若年成人で、全身感染とサイトカインストームによって多臓器不全となり、致死率は59%を超える。インフルエンザとは異なる新しい重症疾患であることを銘記する必要がある。

鳥型ウイルスが人に感染する可能性は低いですが、鳥インフルエンザの拡大と偶発的な人感染が続く限り、遺伝子変異による新型インフルエンザ出現の可能性は増え続ける。最近の分離ウイルスには、HA蛋白のレセプター結合部位が人型に変化し、RNAポリメラーゼも人の体温で効率良く機能する変化も生じている。北スマトラの血縁家族内では3世代の人-人感染が起こるなど、H5N1トリ型ウイルスはヒト型に近づきつつ

ある。新型ウイルスには、全身感染とサイトカインストーム等の強い病原性も引き継がれる可能性が高く、大きな健康被害が危惧されている。中国、インドネシア、ヨーロッパ、アフリカのClade2ウイルスは、ベトナム、タイのClade1とは遺伝的・抗原的に区別される。ウイルス排泄期間は2週間に及び、迅速ウイルス診断キットでの検出率は低い。トリ接触歴や呼吸器症状を欠く死亡例もあり、診断・治療は容易ではない。

人口増加や高速大量交通の発達などから、新型インフルエンザは地球全体で集中的大流行が起こる。その結果、社会機能、経済活動の破綻も予想される。我が国も新型インフルエンザ対策行動計画に基づき、省庁横断で事前準備と緊急対応計画の策定と実施を進めている。健康被害を最小限にとどめ、社会機能の崩壊を防ぐために、各自治体、事業所、職場、家庭でも、各状況に応じた準備対応計画の作成と実施が必要である。

シンポジウム I

- ・小児病院の治験・臨床試験ネットワークの樹立に向けて
座長 藤村 正哲・石川 洋一
- ・小児治験・臨床試験の現状と国立成育医療センターにおける取り組み
石川 洋一
- ・小児医療施設における小児治験・臨床試験体制整備の現状と問題点
～兵庫県における治験ネット事業整備計画への参画～
郷地 啓子
- ・小児医療施設における小児治験・臨床試験実施の問題点とネットワーク化の必要性
藤村 正哲
- ・厚生労働省の治験推進策と今後の展望
原 佳津行

シンポジウム I

小児病院の治験・臨床試験ネットワークの樹立に向けて

藤村 正哲¹⁾, 石川 洋一²⁾

- 1) 大阪府立母子保健総合医療センター
- 2) 国立成育医療センター 薬剤部

Efforts to Establish Pediatric Clinical Trial Network Consisting of Children's Hospital

Masanori Fujimura¹⁾, Yoichi Ishikawa²⁾

- 1) Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health
- 2) Department of Pharmacy, National Center for Child Health and Development

小児治験・臨床研究の推進は、小児科領域の医薬品適応外使用の改善、小児薬物療法の適正化に向けた重要な課題である。しかしながらその現状は未だ十分なものではない。その推進に向けての方策の一つが小児病院の治験・臨床試験ネットワークの樹立である。ネットワークの樹立で期待される効果としては、以下の内容などがあげられる。

- 1) 症例数の少ない小児専門医療施設がネットワーク化することで迅速に多症例を集めての治験・臨床試験が可能になる。
- 2) 各施設共通の作業を集中させることで施設毎の事務処理などの作業負担を軽減できる。
- 3) 治験・臨床研究専門スタッフの確保と養成を実現し、かつその負担を分散できる。

本シンポジウムでは、実際に小児病院の治験・臨床試験の推進や、各方面のネットワーク樹立に向けた活動経験をもつ石川先生、郷地先生、藤村先生から現状と今後について、また治験の活性化に向けた今後の行政の方針について厚生労働省医政局研究開発振興課の原佳津行先生から講演をいただいた。

シンポジウムでは、ネットワークの構築と同時に施設の基盤整備の重要性についても議論された。

世界的視野で見れば臨床研究を施設で実施するのはある意味当然であり、治験をしない施設のままで良いのかと言う根本を考えるべきとの意見から、診療だけでも医師の負担が多くは日々のルーチンで精一杯になっている医師の現状の訴えもあった。その改善には医師へのスタッフ援助、インセンティブの問題などがネットワークを形成する各施設にも求められている。

研究開発振興課からは、厚生労働省が治験推進に向けて進めているその政策方針と今後の方向性について講演をいただいた。次期治験活性化計画策定に係る検討会が平成18年6月からスタートし、新たな治験活性化5カ年計画の準備が進んでいる。そこには推進すべき方策として治験等の中核・拠点医療機関の体制整備がもりこまれ、行政からの後押しが強化される模様である。小児科領域も全施設を上げてこの流れに参加していかなければならないと考える。

今回は医師主導治験や地域、専門治療領域などで進められている治験・臨床試験ネットワークの樹立に向けた活動と経験を伺い、施設の抱える問題と改善に向けての方策、そして今後に向けての行政の方針を含め広く討論ができ、内容の豊かなシンポジウムとなった。改めて講演をいただいた先生方に深く感謝する次第である。

小児治験・臨床試験の現状と 国立成育医療センターにおける取り組み

石川 洋一
国立成育医療センター 薬剤部

Efforts by National Center for Child Health and Development to Promote Pediatric Clinical Trial

Yoichi Ishikawa

Department of Pharmacy, National Center for Child Health and Development

はじめに

我が国における小児治験の推進は重要な課題だが、その改善に向けての動きは未だ十分ではない。本稿では、小児治験・臨床試験の現状とその推進に向けた国立成育医療センターにおける取り組みについて述べる。

1. 小児治験の現状

文部科学省・厚生労働省による全国治験活性化3カ年計画（平成15年4月30日）では、我が国における「治験」の現状として、いわゆる「治験の空洞化」問題を挙げ、その原因として、我が国における治験が欧米と比べ、(1) 治験にかかる時間が長いこと、(2) 治験の質が良くないこと、(3) 治験にかかる費用が高いこと、などの指摘があるとしている。

治験の「スピード」、「質」、「コスト」の面で欧米諸国と比べて問題が生じている理由としては、治験を含む我が国の臨床研究環境（特にアメリカと比べて）に、(1) 実施研究者のインセンティブ、(2) 被験者のインセンティブ、(3) 治験の実施体制などで問題があるとの指摘を挙げた。

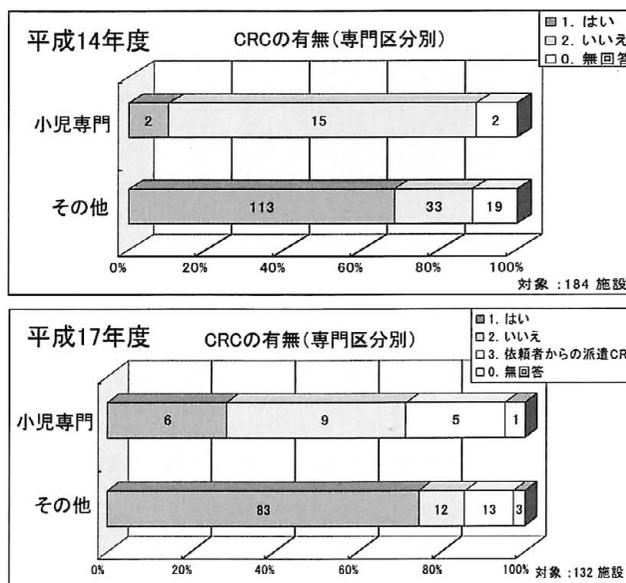
その中で(3) 治験の実施体制の問題については、次のように述べられている。「治験の質やスピードを向上させるためには、医師やCRC (Clinical Research Coordinator) 等治験関係スタッフの充実や治験実施センターの整備など、ソフト・ハード両面での治験の実施体制の強化が重要である。一方、近年、地域レベルでの医療機関における治験ネットワーク化の動きが活発であり、また、診療所も含めた地域の医療機関が治験に取り組む事例が増えているなど、医療機関の治験に対する関心が高まっており、こうした状況を活かしながら、医療機関における治験の実施体制の強化を図っていくことが必要である。」¹⁾

小児の治験・臨床研究の推進を考えた場合も同様の問題が指摘され、かつその状況は成人の治験の現状よりも深刻である。

平成17年度厚生労働科学研究による「小児治験の実態把握のための全国施設アンケート調査」²⁾で

は、小児治験の実施状況・実施支援体制、治験受託の希望などについてアンケート調査を行い（184施設に実施し回収率72%）、同様に実施した平成14年度の調査254施設に実施し回収率72%）と比較評価を行った。

本研究では前述の「治験の実施体制」の問題についての調査結果の例として、小児専門施設でのCRCの導入率について図1のような結果を得た。小児専門医療施設におけるCRCの導入率を平成14年度調査と比較してみると、平成14年度2施設/17施設=12%から平成17年度11施設/20施設=55%と高まってはいるが、これらは非常勤や、派遣CRCによるものが多く、正式なスタッフによる安定した組織にはなっていないことが明らかになった。



小児専門施設でのCRCの導入率は高まってはいるが、非常勤や派遣CRCによる部分が多い。

平成14年度 2/17 = 12% → 平成17年度 11/20 = 55%

図1 CRCの施設在籍状況(平成14, 17年度比較)

平成17年度厚生労働科学研究「小児薬物療法ネットワーク研究班」(主任研究者:石川洋一、分担研究者:中村秀文)「小児治験の実態把握のための全国施設アンケート調査」(全国184施設アンケート調査より)

表1 製薬企業の開発担当者からの要望

1. 小児治験を受託できる医師（施設）の増員
2. 小児治験が迅速に実施できる環境の整備
3. 第I相試験・PK・小児治験プロトコールのアドバイス
4. 医薬品機構との相談のサポート

表2 国立成育医療センターの取り組み

1. 医師主導治験の推進
2. 小児薬物療法データネットワーク研究班による情報収集
3. 治験の電子化による効率化推進
4. 臨床研究体制、教育体制の整備と人材育成

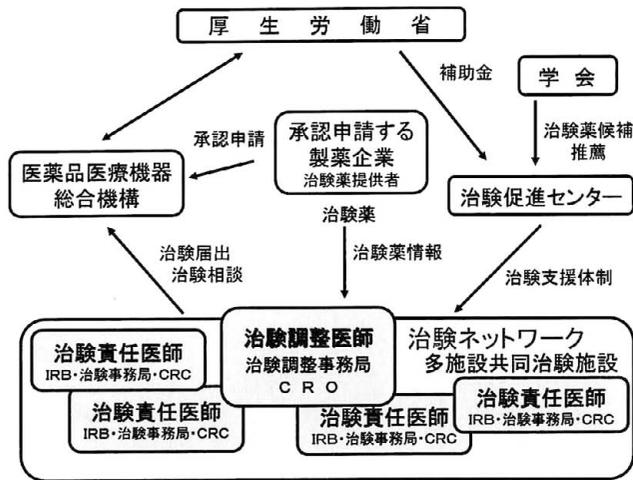


図2 大規模治験ネットワークの概要

平成17年度のIRB（治験審査委員会）の開催状況をみると、IRBが定期的に開催されていると回答した施設は、大学病院関連で91%、国立病院で78%、その他で69%であったが、小児専門施設では、21施設中10施設（48%）であり、総合施設の平均の83%に比べて低く、やはり体制整備の遅れが目立つ。

治験実績については、小児専門施設では平成14年度の契約症例有りが8施設、完了症例有りが5施設、平成15年度では契約症例有りが14施設、完了症例有りが11施設、平成16年度の契約症例有りが13施設、完了症例有り13施設という状況であった。

また、製薬企業の開発担当者に対する要望調査では、表1のような要望が挙げられている。製薬企業側では、これらの改善が進まなければ、製薬企業側からの積極的な日本での小児治験実施は困難と考えている。製薬企業に小児治験の実施を要望するには、製薬企業に一方的に要求を続けるのではなく学会・施設側のこのような要望への積極的な対応が必要である。製薬企業で小児治験を実施したくても、対応できる施設がなければそれは製薬企業のみ責任とは言えない。

2. 国立成育医療センターの取り組み

これらの現状を踏まえ、国立成育医療センターでは小児医療の中央センターとして小児の臨床試験をリードすべく表2の

ような活動を展開し、小児科領域の治験・臨床試験の基盤整備に努めている。以下に当院の活動の概要を述べる。

2-1. 医師主導治験の推進

医師主導治験の目的は、製薬企業が採算性のないことや特殊性などの問題から積極的に治験を実施できないような薬品・医薬品について、当該医薬品を医療施設での治療に必要としている医師・歯科医師が、自ら治験を実施し、その治験成績によって製薬企業が製造販売承認を取得し、従来使用できなかった当該医薬品を臨床現場において適正に使用できるようにすることである。

小児医療領域は適応外使用の医薬品、小児への使用に適した剤形の無い医薬品等が多く、患者、医療機関でその必要性が明らかであっても製薬企業から見ると採算性のない医薬品が多い領域であり、医師主導治験の実施が望まれる領域である。

当院ではクエン酸フェンタニルを治験薬として選択し、小児医療領域の医師主導治験「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（非対照、非盲検試験）」第Ⅲ相試験を実施した。

本治験には、大規模治験ネットワーク登録施設の中から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施設が治験促進センターにより選定され、小児医療領域ネットワークとして治験を実施した。大規模治験ネットワークによる治験実施の概要は図2のとおりである。

今回の医師主導治験は国内で初の試みであり、まだ法的にも未整備な部分が多く、当院からは規制法規などの改善についても行政側に多くの改善提案を行うことができた。

当院は、その他にもフェノバルビタール静注・塩酸イリノテカンの小児医師主導治験に積極的に参画し、医師主導治験実施のノウハウを集積している。今後継続的に医師主導治験について他の小児施設へのアドバイスなど情報発信を行っていく。

医師主導治験で学ぶ医薬品の有効性・安全性の評価方法、エビデンスの評価力はそのま施設の臨床チームの医療技術の向上を意味する。その価値は企業治験の業務に代え難く、今後多くの小児専門医療施設の参加を期待するものである。

表3 平成17年度小児薬物療法データネットワーク研究班32施設

日本小児総合医療施設協議会会員施設 16施設を含む

国立成育医療センター	埼玉県立小児医療センター
国立病院機構仙台医療センター	静岡県立こども病院
国立病院機構栃木病院	大阪府立母子保健総合医療センター
国立病院機構東京医療センター	兵庫県立こども病院
国立病院医療センター	福岡市立こども病院・感染症センター
国立病院機構三重中央医療センター	北海道立小児総合保健センター
国立病院機構京都医療センター	あいち小児保健医療総合センター
国立病院機構岡山医療センター	神奈川県立こども医療センター
国立病院機構香川小児病院	東北大学病院
国立病院機構長崎医療センター	昭和大学病院
長野県立こども病院	東邦大学医療センター大森病院
群馬県立小児医療センター	金沢大学医学部附属病院
茨城県立こども病院	香川大学医学部附属病院
東京都立清瀬小児病院	宮城県立こども病院
東京都立八王子小児病院	新潟大学医歯学総合病院
千葉県立こども病院	東京女子医科大学病院

2-2. 小児薬物療法データネットワーク研究班による情報収集

小児治験・臨床研究推進の方策を考えて行くには、まず小児科領域における医薬品使用の実態、臨床施設における治験・臨床研究の実施状況、基盤整備の状況などを把握する必要がある。情報収集については厚生労働科学研究「小児薬物療法データネットワーク研究班（平成13年度～18年度、主任研究者：石川洋一）」によって作業を進めている。

本研究班は平成12年度の予備研究の後、平成13年度から当院を中央施設として、日本小児総合医療施設協議会施設、国立病院（現：国立病院機構）成育医療ネットワーク基幹・協力施設及び、大学病院合計32施設（表3）の協力を得てネットワークモデルを組織し、各施設の薬剤部を起点として医療現場からインターネットを利用して臨床情報を収集する「小児薬物療法におけるデータネットワークモデル」を構築している。

活動の目的は、小児科領域で用いられる医薬品の適正使用推進を目指し、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・臨床試験の推進を図ることである。

本研究では、小児科領域の処方せん全例調査や、小児治験の実態と基盤整備状況調査などを実施し、今までに殆ど報告例を見ない貴重な情報を得ている。

調査研究のための本データネットワークは全国施設の薬剤部を中心として構築している。

薬剤部には以下のような特長があり、この様な調査研究に最適と考える。

- 1) 病院内すべての診療科における小児への処方状況を把握できること
- 2) 医薬品管理業務をとおして病院内の医薬品の動向を把握できること
- 3) 錠剤粉碎、院内製剤等の剤形変更の状況を把握出来ること
- 4) 治験事務局等を担当し、治験・製造販売後調査の状況

を把握できること

主たる研究は、1) 医薬品適応外使用の処方実態調査、2) 小児科領域の治験実施状況の実態と基盤整備状況の把握、である。

1) 医薬品適応外使用の処方実態調査においては、ネットワーク協力施設による調査で、数例の医薬品ではあるが小児科領域における適応外使用医薬品の処方実態を明らかにすることができた。使用頻度が高い医薬品については製薬企業・規制当局にその調査結果を提示したが、このような全例調査方式の処方実態調査はほとんどなく、学会や製薬企業等からその有用性の高さを評価されている。平成14年度はワルファリン錠及びミダゾラム注、平成15年度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、平成16年度にはジアゼパムの全剤形について実施し、平成14年調査のミダゾラム注においては投与経路調査で注射としての使用以外に経口投与で非常に多く使用されていることが明らかとなり、小児科に特有の剤形変更の適応外使用の現状も明らかとなった。製薬企業は現状をこの調査結果で始めて認知し、解決に向け研究班と意見交換を継続している。

2) 小児科領域の治験実施状況の実態と基盤整備状況の把握においては、前述のとおり「医療施設の小児科領域の治験や製造販売後調査に向けては体制が未整備」と言う現状がどのような状況であるかを調査するため平成14年度及び平成17年度に医療機関情報・治験基盤整備状況・治験受託状況・治験受託希望状況についての全国規模アンケート調査（254施設）を実施し、双方の結果を比較することで改善状況の評価を行いその結果を発信することができた。

平成14年度に実施した調査では、その調査結果にもとづき治験実績・受託希望領域一覧・専門領域別施設状況一覧等を作成し、治験・医師主導型治験のための施設選定の基礎資料として製薬企業等に提供している。

2-3. 治験の電子化による治験の効率化推進

治験実施体制の改善に向けた方策の一つとして注目されているのが近年の電子技術を活かした「治験の電子化」である。治験の電子化は、今まで人間の手によって行われていた情報の集積や移送を正確かつ迅速化し、治験の「スピード化」、「質の向上」、「コスト削減」をもたらす。そして治験の電子化によって、将来的に「臨床情報」や「臨床試験データ」などの電子化が進めば、以下の様な大きな効果をもたらす。

①「診療情報」や「臨床試験データ」が電子化され「医療情報のデータベース」を構築することが可能になり、「医療情報データ」の統計処理・分析能力が飛躍的に向上する。

②医療機関を結ぶ情報ネットワークを構築し、遠隔地の医療機関相互での「医療情報のデータベース」の共有が可能になる。

これらの技術は、小児科領域のような、希少な臨床データを集積してエビデンスとしていくことが必要な分野において特に有用であり、医療機関における治験の電子化は小児科領域における臨床試験などに基づいたエビデンス作りのためにも推進していくべきであると考えられる。

治験の電子化の中でも EDC (Electronic Data Capturing) のシステムはコンピュータメーカー (ベンダー) による積極的な開発でコストダウンが進み、その進展も早いと予想される。EDC には次のようなメリットがあり治験の「スピード化」、「質の向上」、「コスト削減」に大変有効である。

①入力したデータが、そのまま製薬企業データマネージメント部門の電子データベースに取り込める
②入力データのロジカルチェックが可能で、単純な人的エラーを排除できる (男性×妊娠)

③遠隔操作での早期モニタリングが可能で、治験の迅速化、有害事象対応に威力を発揮する

以上を通して①治験期間の短縮、②開発コストの削減 (モニター人員の削減も含め) が可能となり製薬企業に大きなメリットをもたらす。しかしながら、現在の EDC は、医療施設で導入の進む電子カルテとは連動していないため、医療施設では電子カルテに原資料があるにもかかわらず、治験責任医師や CRC が手入力で治験データを入力しており、医療施設には十分なメリットがない。

そこで、当院では電子カルテ内のデータ自体を直接送受信 (EDC) するという課題の解決に向け、平成 16~17 年度に製薬協と共同で以下のような研究 (図 3) を試行した³⁾。

今回は試験的に実際の治験において製薬協提案の中間標準の考えに基づいた Universal Schema 「universal-2-0-040312. xsd」による電子フォーマットを作成し、治験管理サブシステムの治験情報サーバーに電子カルテ上の治験データをまとめて、「症例報告書 (CRF: Case Report Form) データ」の EDC を実施した。この試行では治験管理

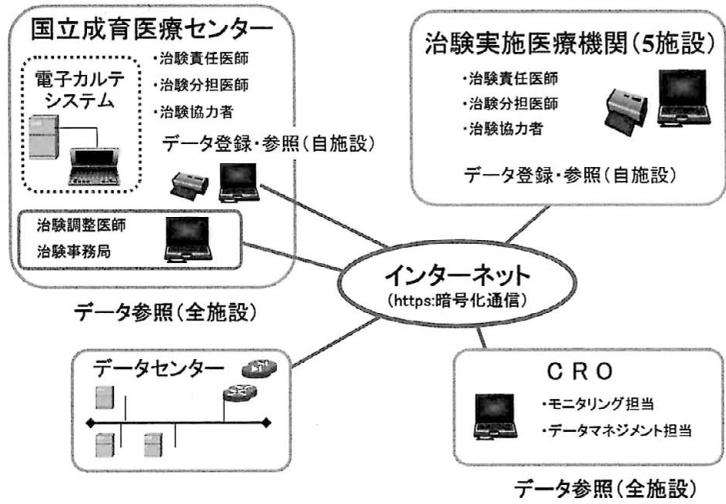


図3 クエン酸フェンタニル医師主導治験 EDCシステム概要図

表4 成育における臨床研究基盤整備

<p>厚生労働科学研究費補助金臨床研究基盤整備推進研究事業「小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究」</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床研究教育・研修体制の整備 (若手医師 4 名を育成) データマネージメント体制整備 (DM2 名育成) 生物統計支援体制整備 (生物統計家 1 名) 臨床試験支援体制整備 (CRC4 名育成) プロジェクトマネージメント体制整備 臨床試験・治験の審査・管理体制整備, 有害事象報告体制の確立 病院・研究所連携で成育医療臨床研究センターの確立

サブシステムの治験情報サーバーから EDC が可能になるところまでシステムが完成し、結果として症例報告書 CRF 作成に必要な殆どの「CRF データ」を電子カルテから抽出することが可能であった。電子カルテからの直接 EDC は世界的にも殆ど例がないもので、現状では解決すべき課題も多いが、今後の発展が大いに期待されるものである。

電子カルテと EDC システムとの融合が進み、それが今後の施設での臨床試験や施設のネットワークによる研究に活用できるようになれば、「医療情報データ」の電子化による効果が大きく現れるであろう。

2-4. 臨床研究体制, 教育体制の整備と人材育成

当院では、厚生労働科学研究費補助金臨床研究基盤整備推進研究事業により、「小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究」(平成 18 年度~20 年度, 主任研究者: 中村秀文) 表 4 を実施し、成育医療臨床研究センター構築に向け作業を進めている。中心となる柱は、次のとおりである。1) 臨床研究教育・研修体制の整備, 2) 生物

統計支援体制整備, 3) 小規模のデータマネージメント体制の確立, 4) 臨床試験支援体制整備。

臨床試験実施には, 生物統計やデータマネージメントなどの専門知識を有するスタッフが必要であり, 臨床研究体制, 教育体制の整備と人材育成を進めていく⁴⁾。前述の様に製薬企業の開発関係者も小児治験を受託できる医師の育成や第I相試験・PK・小児治験プロトコルのアドバイスなどの実施を求めており, これらに対応できる組織作りに向けても専門スタッフの育成が必要である。

当院における内部の体制整備が進めば, 将来的に他施設のスタッフへの臨床研究教育も実施していく方針である。

3. 小児臨床試験ネットワークの実現に向けて

全国治験活性化3カ年計画(平成15年4月30日文科科学省・厚生労働省)では「治験のネットワーク化の推進」(ネットワークにより承認に必要な症例数を確保し速やかに治験を実施する。)が「治験の空洞化」の打開に向けた柱の1つに挙げられ, 研究事業などとおして推進されてきた。

国立成育医療センターの取り組みとして前述した活動は, 近い将来世界に通用する小児臨床試験ネットワークが構築された際に当センターがその中心機能を担うための準備作業として位置付けられている。

小児臨床試験ネットワークの実現に向けてはそれぞれの小児医療施設における積極的な基盤整備が必要である。施設全体で治験・臨床試験の推進に取り組むためには, 病院長を中心とする施設幹部, 運営部門の理解を得ることが重要である。予算の裏付けとしては臨床研究基盤整備推進事業などの活用があり, CRCなどの雇用の推進を図っていく。そして治験・臨床試験に意欲的なスタッフの育成を進める事が必要である。

施設全体の協力体制の整備の為に, 薬剤部・看護部・検査部・事務部門などの協力体制を施設の方針として打ち出す必要がある。職員には, 治験に係わる業務は治験担当医師やCRCだけで行うものではないという認識, また治験が可能な施設作りを行い, 臨床試験が独自で実施できるまでレベルアップを図り, そのような組織作りが社会に向けてのアピールポイントとなることを伝えて行く。

基盤整備に向け努力する施設同士が相互に治験情報の共有, 被験者情報の共有, プロトコルなどの確認, IRBや治験事務局の業務分散を行えば, 施設ごとの負担も軽減されるであろう。

それぞれの施設の努力によって基盤の整備を進め, 積極的に基盤整備を推進する施設が相互に情報交換をして図4のような小児臨床試験ネットワークが構築されれば, 我が国における小児治験・臨床試験の推進に大きな力となるであろう。

国立成育医療センターは臨床研究体制, 教育体制の整備と人材育成を進め, 将来的に他施設のスタッフへの臨床研究教育も実施する他, 可能な限りのサポート体制を構築していく予定である。

小児臨床試験ネットワークの早期実現に向けて, 各施設における積極的な体制整備の推進を願うものである。

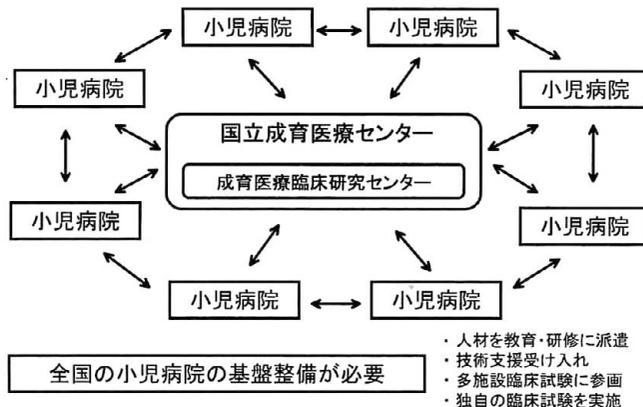


図4 小児治験・臨床試験ネットワーク構想

文献

- 1) 文科科学省・厚生労働省「全国治験活性化3カ年計画」(平成15年4月30日)
- 2) 平成17年度厚生労働科学研究「小児薬物療法ネットワーク研究班」(主任研究者:石川洋一, 分担研究者:中村秀文)「小児治験の実態把握のための全国施設アンケート調査」(全国184施設アンケート)
- 3) 石川洋一. 医療施設側にとって理想的なEDCとは何か. Invitation to a New Era of Data and Documents. Third Multitrack Workshop in Japan DIA Congress on the Development and Utilization of Pharmaceuticals. 2006.
- 4) 平成18年度～20年度厚生労働科学研究費補助金臨床研究基盤整備推進研究事業「小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究」(主任研究者:中村秀文)

小児医療施設における小児治験・臨床試験体制整備の現状と問題点 ～兵庫県における治験ネット事業整備計画への参画～

郷地 啓子
兵庫県立こども病院

Clinical Trials and Researchs for Child Health in combination with
The Center of Clinical Trial Network by Hyogo Prefecture.

Keiko Gouchi
Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital

本県の県立病院は6つの総合型病院と5つの専門病院があり、当院は、小児医療及び周産期医療の県下の中核病院としての役割を担う、病床数290床の高度専門医療施設である。

新GCPでの治験を平成15年から開始し、翌16年には薬剤師を院内CRCとして養成し、現在2名が兼務で対応しており、平成17年の治験症例数は7件56症例であったが、平成17年から現在まで新規治験の依頼が無く、平成18年は継続治験6件52症例と減少傾向にある。

また、治験事務局も院内職員が兼務で対応しており、煩雑な治験業務を安全且つ適正に実施するためには、専任職員の配置等治験への支援体制や基盤整備が急務となっている。

平成17年から、兵庫県での治験基盤整備事業を推進するにあたり、兵庫県医師会と兵庫県病院局が連携して、県立病院を中心とする治験ネット事業を整備することになり、①事務局を県医師会に置き、治験依頼者からの依頼を集約し、各医療機関に治験紹介を行う、②県下の医療機関は疾患領域別に参加登録し、当該病院で治験実施の可否を検討する、③

参加登録病院を地域毎に分類し、その地域の県立病院を主務担当病院とする、④主務担当病院は地域医療機関の審査(外部審査)を実施する仕組みになっている。

現在、県下323病院への「治験に関するアンケート調査」の回答170(回答率52.6%)を元に、県医師会と県病院局及び県立病院の職員で構成する「兵庫県治験推進プロジェクト運営委員会」を設置し、治験ネット事業の円滑な運営を図るため、その具体化を進めている段階である。

当院は、主に小児科領域の主務担当病院の役割を担うことになっており、現在準備中であるが、主務担当病院には、県医師会からの治験支援として、IRB支援、契約支援、CRC支援等が行われる予定である。

治験ネット事業へ参画することにより、煩雑な治験業務への支援が受けられ、小児治験の安全性を向上させることができるとともに、現在課題となっている新規治験の確保が容易になるものと思われる。

さらに、主務担当病院として、質の高い治験を地域で円滑に推進していく役目を担っていきたいと考えている。

小児医療施設における小児治験・臨床試験実施の問題点とネットワーク化の必要性

藤村 正哲

大阪府立母子保健総合医療センター

Need to Establish Clinical Trial Service and Network in the Children's Hospital

Masanori Fujimura

Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

1. はじめに

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 問題につい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討議が進められてきた¹⁾。

2. 新生児医療における臨床試験インフラ

我々は新生児医療の臨床試験インフラの必要性を痛感し、

1998年から厚生労働科学研究費を受託して、新生児臨床試験ネットワークの育成と実践を進めてきた。その結果図1のような課題について、年次計画に基づいて臨床試験の推進に努力しつつ、インフラ整備を進めている^{2~6)}。

新生児臨床研究ネットワークの目的は

1. 良質な臨床試験が必要との要求に対応するため
 2. 新生児の治療法と予後改善のために不可欠なランダム化比較試験（+観察研究）を遂行するため
 3. 治療戦略に貢献する可能性の高い基礎研究やパイロット研究の臨床への展開を支援するため
- 等が挙げられる。

最初に手がけた「インドメタシン生後早期低用量投与による超低出生体重児の脳室内出血予防試験」は、わが国で初めての大規模な新生児ランダム化比較試験となり、その有効性と安全性を明瞭に示す結果を得ており、現在長期（3年）



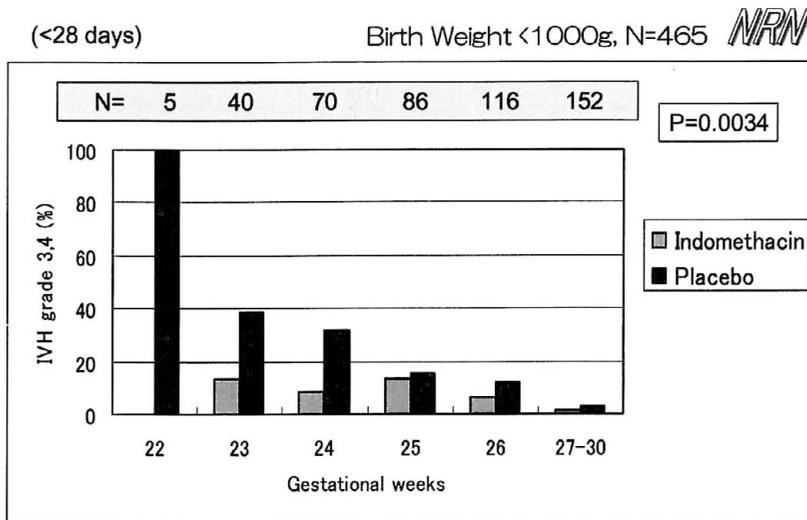
Neonatal Research Network

新生児臨床研究ネットワーク

課題名	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
脳室内出血と動脈管閉存症の発症予防に関する研究(インドメタシン試験)											
超低出生体重児への超早期授乳による罹病率の軽減と発達予後改善のための研究											
低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究											
極低出生体重児の慢性肺疾患発症予防に関する研究(フルチカゾン吸入試験)											
低酸素性虚血性脳症の脳低温療法比較試験											
極低出生体重児用母乳強化剤の開発に関する比較試験											
極低出生体重児の慢性肺疾患発症予防に関する研究(十二指腸栄養試験)											
新生児無呼吸発作に対するドキサプラムの有効性と安全性に関する研究											

厚生労働研究費・子ども家庭総合研究、臨床応用基盤研究

図1 新生児臨床研究ネットワークによる臨床試験の年次推移



厚科学研究費・子ども家庭総合研究

図2 インドメタシン生後早期低用量投与による超低出生体重児の脳室内出血予防試験結果

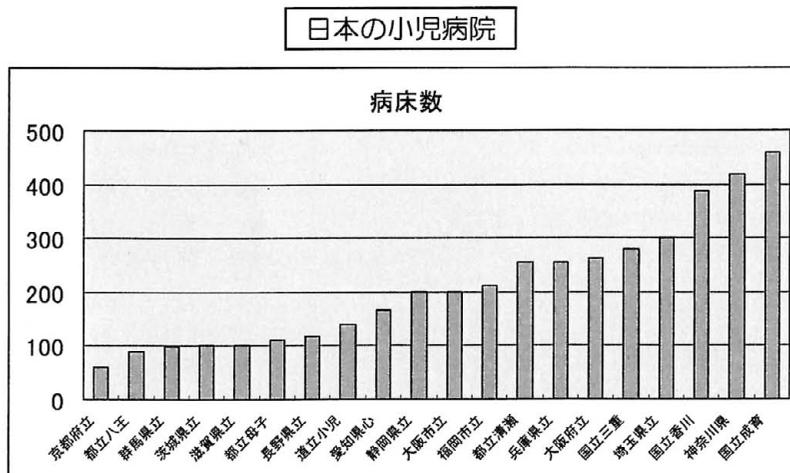


図3 小児総合専門医療施設

の予後調査を進めている (図2)。

新生児臨床研究ネットワークを進めて行く基盤として、当初から企図したのは

1. 厚生労働科学研究費の取得
2. 研究協力者が提案する試験計画
3. 試験実施施設の公募と経験の蓄積
4. 諮問委員会の機能
5. データセンターの確立
6. データ安全・モニタリング委員会の機能

である。当面の問題としては、国の研究費は必須であるが、研究費は数年で終了するということが臨床試験の安定的な基盤確立には非常に障害となっている。

3. インフラ整備に関するこれからの課題

我々が認識している、これからの臨床試験の課題としては

1. これからの臨床試験はICH-GCPに準拠する
2. 米英の水準に追いつくためには抜本的努力を必要とするという点が挙げられよう。

すなわち、臨床試験の科学性は徹底的に追及する必要がある。プロトコルの設計 (計画)、症例数、生物統計専門家の参加、優秀な臨床機関のリクルート、他施設共同臨床研究グループの組織化などである。

小児臨床試験のインフラストラクチャーを確立することが急務である。そのためには

1. 治験事務局 (製薬メーカー、施設) の整備
⇒臨床試験支援業務
2. 施設治験事務局への治験資金の確保
3. CRC (clinical research coordinator) の確保
⇒医師の治験業務を分担
4. 生物統計専門家の育成
などが当面の課題となっている。

わが国の小児医療で高度医療を中心に提供しているのが小児総合専門医療施設 (小児病院) である (図3)。これらの病院が今後の臨床試験の中心的役割を果たすことが期待される。

しかし現在治験を取り扱うための独立した部門を整備しているのは2箇所にすぎず、これを整備する戦略が先ず必要である。

我々が所属する大阪府立母子保健総合医療センターでは、2002年に「臨床試験支援室」を設置した。現在常勤医師1、非常勤医師2、非常勤看護師1、非常勤心理判定員1で構成している。非常勤である理由は、厚労省研究費による雇用のためである。

医薬品開発に関して、この「臨床試験支援室」の特徴をまとめると

1. 件数は少ないが小児治験そのものを実施している点。
2. 学会レベルで必要とされている医薬品が多く、患者の会が治験を希望している場合もあり、エントリーは円滑である場合が多い。
3. 薬価が高い医薬品が治験には多い。
4. オフラベル医薬品の場合、既に長らく小児で使用されている薬が多く、未知で重篤な有害事象が出るのが少ないので、患者から同意が取りやすい。一方治験責任医師には治験を実施しているという緊張感が少ない。
5. 学会で求められている医薬品・医療機器が多いが、患者側が煩雑な治験に参加するよりも市販品の適用外使用を希望し治験へのエントリーが困難な場合がある。

4. 「小児臨床試験ネットワーク（仮称）」の設立が必要

わが国の医薬品の臨床試験はそのインフラストラクチャーを早急に改善すべき必要性に迫られている。具体的には日本小児科学会、小児臨床薬理学会などが主体となって「小児臨床試験ネットワーク（仮称）」を設立して、小児臨床試験が円滑・迅速に進むよう取り組むべきである。このネットワークを製造業者からの臨床試験の受け入れ窓口とし、意義を理解してネットワークに参加し効率的な臨床試験を実施できる医療機関を中心に試験を遂行することが、現在のわが国の状況を改善するもっとも具体的かつ成果の期待できる方策であろう。

ネットワークの確立によって期待される効果としては、試験

の科学性と信頼性の向上（プロトコルの設計・計画、症例数、生物統計専門家の参加、優秀な臨床機関のリクルートなどの改善による）、迅速性の改善、そして臨床試験専任のコーディネータの確保から期待される医師の臨床試験に関する業務量の軽減などである。また製造者においては、信頼性のある臨床試験が迅速に実施できるようになれば、ネットワークへの依存度は高まり、従来躊躇していた子どもに関しての臨床試験を企画する有力な誘い水となることが期待される。

文献

- 1) 藤村正哲. 新生児医療薬品開発のインフラストラクチャー. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2000; 13: 45-48.
- 2) 藤村正哲, 平野慎也, 青谷裕文, 中西範幸, 楠田聡. 及び比較試験参加施設 NICU 代表 (厚生科学研究; 超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究班). インドメタシン低用量早期予防投与による超低出生体重児脳室内出血の発症予防を目的とした多施設比較盲検試験の経過. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2001; 14: 35-42.
- 3) 青谷裕文, 藤村正哲, 平野慎也. インターネットを利用した多施設共同臨床支援システム; Neonatal Research Network における運用経験. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2002; 15: 111-115.
- 4) 平野慎也, 青谷裕文, 藤村正哲. 新生児多施設比較試験における説明と同意取得. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2002; 15: 116-118.
- 5) 市橋 寛, 藤村正哲, 野渡正彦, 他. NRN 多施設共同試験, 超低出生体重児の超早期授乳に関する研究—極低出生体重児における身体発育と予後について—. 日本新生児学会雑誌 2002; 38: 513-519.
- 6) 中西範幸, 平野慎也, 青谷裕文, 楠田聡, 藤村正哲. CONSORT 声明に基づく新生児を対象としたランダム比較試験の文献的考察. 日本医事新報第 4154 号 2003: 28-32.

厚生労働省の治験推進策と今後の展望

原 佳津行

厚生労働省医政局研究開発振興課

MHLW's Initiative for Clinical Trial Promotion and the Future Prospects

Katsuyuki Hara

Research and Development Division, Ministry of Health, Labor and Welfare

平成9年にICH-GCPの合意に基づきGCPが改正され、欧米並の治験の信頼性確保の基準が導入された。これに伴い治験の契約から実施に至るまで人手や手間のかかる作業が増加し、日本では治験が実施されにくい状況、いわゆる治験の空洞化ともいえる治験離れが生じた。この状況を改善すべく、平成15年4月に「全国治験活性化3ヵ年計画」を文部科学省と厚生労働省が共同で策定したが、それを1年延長し、治験環境の改善に取り組んできたところである。これにより国内の治験届出数が増加傾向に転じたことなど、治験の実施体制は改善し、日本で実施される体制が整備されつつあるものの、国際的なレベルからみると、治験のコスト、スピード、質において未だ解決すべき課題がある。

そこで、平成19年度からの新たな治験活性化計画の作成を目的に、平成18年6月に「次期治験活性化計画策定に係る検討会」が設置され、検討が重ねられた。

新たな治験活性化計画の5ヵ年の目標は次のとおりである。

- ①治験・臨床試験のコスト、スピード、質を米国等諸外国並に改善する。
- ②国際共同治験の実施数をアジア周辺国と同等以上の水準まで向上する。
- ③質の高い最先端の医療の提供を確保し、国民が安心して治験・臨床研究に参加することができる。

この新たな治験活性化計画においては、中核病院・拠点医療機関40ヵ所程度に治験・臨床研究の人材を集中的に投入し、技能の集約化とスタッフの育成を図るとともに、文部科学省の橋渡し研究支援プログラムによる研究拠点8ヵ所と連携し、効率的かつ迅速に国際共同治験・臨床研究が推進される体制を構築することとしている。

中核病院については、厚生労働科学研究費補助金臨床研究基盤整備推進事業により平成18年度5ヵ所に助成しているものを、平成19年度10ヵ所程度に拡大する予定である。

拠点医療機関については、治験拠点病院活性化事業により平成19年度から30ヵ所に助成を予定している。

新たな治験活性化計画については、国民からの意見募集の後、平成19年3月に「新たな治験活性化5ヵ年計画」として策定し、同年4月から実施される。「新たな治験活性化5ヵ年計画」は、厚生労働省の「治験」ホームページに掲載されるのでそちらをご覧ください。

厚生労働省「治験」ホームページURL

(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/index.html>)

シンポジウムⅡ

- ・小児科各分科会での off-label drug 承認への戦略
～小児薬物療法検討会検討候補薬の選出と報告書作成進捗状況～
座長 脇口 宏・中川 雅生
- ・日本未熟児新生児学会での off-label drug 承認への取り組み
大久保賢介・他
- ・小児薬物療法根拠情報収集事業における酢酸フレカイニドの選択と進捗状況
中川 雅生・他
- ・小児科各分科会での off-label drug 承認への戦略
～小児薬物療法検討会検討候補薬の選出と報告書作成進捗状況（感染症領域）～
佐藤 吉壮
- ・小児の解熱および鎮痛に対するアセトアミノフェン使用の根拠
関口進一郎・他
- ・小児科各分科会での off-label drug 承認への戦略
～小児薬物療法検討会検討候補薬の選出と報告書作成進捗状況（リウマチ領域）～
森 雅亮

シンポジウムⅡ

小児科各分科会での off-label drug 承認への戦略 ～小児薬物療法検討会検討候補薬の選出と報告書作成進捗状況～

脇口 宏¹⁾, 中川 雅生²⁾

1) 高知大学小児科 2) 滋賀医科大学小児科, 治験管理センター

Active Contribution of Each Academic Division in the Japan Pediatric Society Toward Approved Use of the Present Off-label Drugs
— Selection of the Candidate Medicines and Collection of Their Evidences for the Appropriate Medical Treatment in Children —

Hiroshi Wakiguchi¹⁾, Masao Nakagawa²⁾

1) Department of Pediatrics, Kochi Medical School, Kochi University

2) Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science

小児に使用できる薬剤が成人に比して圧倒的に少なく、効能上代替薬のない薬品については、医師自身が身の危険を感じながらも、人道上子どものために使用せざるを得ないのが現状である。この根元は、小児を対象とした治験を実施するのが困難であることに加え、医療経済理論に基づく使用量が少ない小児、新生児用医薬品開発に対して製薬メーカーが積極的になれないこと、そのことを厚生労働省が黙認していることにあると言ってしまうのではないであろう。何の改善もないまま現状が継続されれば、小児科医は医療訴訟の嵐の中で仕事することが強制され、小児科医不足の現況はさらに悪化し、近い将来わが国から小児科医が絶滅してしまうことになろう。Off-label drug の保険適応を新たな基準で承認する構造を策定することが望まれる。このような現況の中で、本シンポジウムが開催されたことはまさに時機を得たものであり、横田会長に敬意を表するとともに、今後も毎年開催されるべきシンポジウムであると考えます。

本シンポジウムでは、①日本未熟児新生児学会の取り組み、②小児循環器学会の酢酸フレカイニド承認に向けた取り組み、③日本小児感染症学会の取り組み、④日本外来小児科学会における進捗状況、⑤日本小児リウマチ学会における進捗状況が報告され、討議された。

未熟児新生児学会の報告では、新生児に使用する薬剤の8割が未承認薬であること、未承認薬の5割に代替薬がないことが示された。これらの中には、海外では既に承認されているものや高いエビデンスが示されているものが少なくないが、過去10年間に6品目が承認されたに過ぎない。当該年度はアシクロビルの適応を申請し、クエン酸フェンタニル、静注用フェノバルビタールの医師主導治験が報告された。酢酸フレカイニドは日本小児循環器学会で適正使用量を設定したが、国際標準とされる小児科学成書に有効性は記載されているものの、それを検討した国際的な論文は公表されていない。そこで、日本小児循環器学会で実態調査から開始することが報告された。日本外来小児科学会からは乳児に対するリン酸オセルタミビルとアセトアミノフェンが挙げられた。乳児に対するリン酸オセルタミビルの有害事象調査が行われ、有害事象が増加しないことが確認された。アセトアミノフェンについても添付文書の用法・用量では効果がなく、国内外の教科書、文献記載に従った使用量についてのエビデンスを、小児、新生児、幼弱乳児、低出生体重児について収集したことなどが報告された。日本小児リウマチ学会からは若年性関節リウマチについての治療薬承認に向けて平成14年はメソトレキサート、平成15年はシクロフォスファミド、平成16年はさらに3品目を加えて厚生労働省に提出し、上記2品目が候補薬に選定された。なかでも、メソトレキサートの占める位置の重要性が強調された。

上記の品目だけではなく、極めて多数の薬品が小児科領域、とくに新生児領域では未承認となっており、安全かつ信頼性の高い医療を推進するためには、医薬品承認に関わる画期的な構造改革が望まれる。

日本未熟児新生児学会での off-label drug 承認への取り組み

大久保賢介¹⁾, 河田 興¹⁾, 伊藤 進^{1,2)},
板橋家頭夫²⁾, 梶原 真人²⁾, 近藤 裕一²⁾, 山崎 俊夫²⁾, 中村 秀文²⁾, 藤村 正哲²⁾
1) 香川大学医学部小児科, 2) 日本未熟児新生児学会薬事委員会

Strategy of Approval of the Off-label Drugs at Japan Society of Premature and Newborn Medicine

Kensuke Okubo¹⁾, Kou Kawada¹⁾, Susumu Itoh^{1,2)},
Kazuo Itabashi²⁾, Masato Kajiwara²⁾, Yuichi Kondo²⁾, Toshio Yamasaki²⁾, Hidefumi Nakamura²⁾, Masanori Fujimura²⁾
1) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kagawa University
2) Japan Society for Premature and Newborn Medicine

はじめに

新生児領域で汎用される医薬品は全体の約8割が新生児に対する用法・用量の記載がない。このような状況の中、日本未熟児新生児学会では1990年代よりこの問題解決に取り組んできた。現在までの主要な取り組みを紹介するとともに、今後の課題について考察した。

主要な取り組み

1. 二度の全国アンケート調査 (1997, 2003年)
初回の調査にて新生児臨床で汎用される医薬品71品目中56品目(79%)が適応外使用であることが判明したが、その使用理由や臨床現場での重要度を調査する目的で2度目の全国調査を実施した。その結果、新生児適応外使用医薬品119品目中56品目(47%)において「他に治療法がないために使用」されていたことが判明した。
2. 各医薬品のカテゴリー分類 (2004-2005年)
临床上重要な医薬品すべてを一気に解決することは難しくより効率的な問題解決を目指し、日本小児科学会事委員会が提示したカテゴリーに沿い、上記医薬品の分類を行った(各々のカテゴリーごとの解決策を探った)。
3. 小児薬物療法根拠収集事業への分科会候補薬の選出 (2005-2006年)
カテゴリー分類を施行した上で、「海外承認」、「質の高いエビデンス研究」、「国内での使用実態調査」、「医療上

の有用性、適応疾病の重篤度」等を加味して、最優先リスト5品目(クエン酸カフェイン, アシクロビル, ガンマグロプリン, ドキサプラム, ガンシクロビル)を作成した。

4. その他 (医師主導治験への参加)

クエン酸フェンタニル(新生児及び小児の全身麻酔の補助)は承認され、静注用フェノバルビタール(新生児けいれん)は現在医師主導治験が終了し、承認審査申請中である。

考察

この10年間に新生児領域において新たな承認が得られた主要医薬品は7品目(アミノフィリン(静注), テオフィリン(経口), ビタミンK₂メナテレン(静注, 経口), プロスタグランジンE_i, 総合アミノ酸製剤, クエン酸フェンタニル)である。これらに続く医薬品をより効率的に解決していくためには、まずこの問題に取り組む医師の増加が必要である。そして、今後も継続して、行政、製薬企業、医療従事者、そして世論が相互監視し、社会全体に良い流れを作っていくことが重要と思われた。

また、小児臨床薬理学会の活動を広く小児科医に伝えることが大切であり、今後日本未熟児新生児学会の最近10年間の取り組みについての詳細を小児科学会雑誌等も通して報告していく予定である。

小児薬物療法根拠情報収集事業における 酢酸フレカイニドの選択と進捗状況

- 中川 雅生¹⁾*, 佐地 勉²⁾**, 松裏 裕行²⁾*, 三谷 義英³⁾*, 村上 智明⁴⁾*, 安田 東始哲⁵⁾*
- 1) 滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター, 2) 東邦大学医療センター大森病院小児科
3) 三重大学大学院医学系研究科小児発達医学, 4) 北海道大学医学部小児科
5) あいち小児保健総合医療センター循環器科
* 日本小児循環器学会学術委員会薬事委員, ** 日本小児循環器学会学術委員会委員長

Provisional Efforts Toward Evidence-based Approval of Flecainide in Japanese Pediatric Population

Masao Nakagawa¹⁾, Tsutomu Saji²⁾, Hiroyuki Matsuura²⁾, Yoshihide Mitani³⁾, Tomoaki Murakami⁴⁾, Toshiaki Yasuda⁵⁾

- 1) The Clinical Trial Control Center, Shiga University of Medical Science
2) Department of Pediatrics, Toho University Medical Center Omori Hospital
3) Department of Pediatrics, Mie University, Graduate School of Medicine
4) Department of Pediatrics, Hokkaido University, Graduate School of Medicine
5) Division of Cardiology, Aichi Children's Health and Medical Center

要旨

厚生労働省は、小児用医薬品の適応拡大のため、医薬品自体は本邦ですでに承認されているが小児の用法・用量、効能・効果が未承認である薬剤に対し「小児薬物療法根拠情報収集事業」を立ち上げ、小児の適応に対する検討を開始した。著者らが所属する日本小児循環器学会ではこの事業の趣旨に則り、海外の添付文書に小児の用法・用量、効能・効果が記載されている医薬品のうち酢酸フレカイニドを選択し報告書の作成を試みた。

酢酸フレカイニドは錠剤と注射剤があるが、海外では米国で錠剤のみが「発作性上室頻拍」と「心室頻拍」に対する小児適応を取得しているため、今回の報告書は錠剤を対象に作成した。適応疾患は米国と同様に上室性および心室性の「頻脈性不整脈」とした。用法・用量は、米国の添付文書では、生後6か月未満での初回投与量は約50mg/m²/日分2あるいは分3、生後6か月以上での初回投与量は50mg-100mg/m²/日分2で最大200mg/kg/日まで増量可能と記載されているが、日本小児循環器学会の小児不整脈治療のガイドラインに基づき1-4mg/kg分2とした。しかし、国際的に標準とされる教科書(Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition)に小児の上室性頻拍および心室性不整脈の治療薬として本薬の記載があるものの、本薬の小児における有効性や安全性を無作為比較試験等で検討した公表論文はなく、小児の使用例704例のまとめと上室性頻拍治療の総説がみられるのみであった。また、日本人の小児にこの用量で投与した場合の本薬の有効性や安全性に関する総説やメタアナリシスはなく、エビデンスレベルの高い論文は得られなかった。

以上から、日本小児循環器学会が中心となり、本薬の日本人の小児における安全性を確認する目的で使用実態調査を実施する予定である。

はじめに

わが国における小児用医薬品の開発は米国や欧州諸国に比べると遅れており、いわゆるtherapeutic orphan¹⁾の状況を脱してはいない。そのため、小児の医薬品治療においては適応外使用を余儀なくされている。

そこで厚生労働省は、小児用医薬品の適応拡大のため、医薬品自体は本邦ですでに承認されているが小児の用法・用量、効能・効果が未承認である薬剤に対し「小児薬物療法根拠情報収集事業」を立ち上げ小児の適応に対する検討を開始した。著者らが所属する日本小児循環器学会では、この事業の趣旨に則り海外の添付文書に小児の用法・用量、効能・効果が記載されている医薬品で国内においては小児に対し適応外使用されている薬剤を4剤選択し、そのうち酢酸フレカイニドをこの事業の最初の検討対象品目とした。この背景と経緯、並びにその進捗状況について述べる。

対象と方法

厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究」(主任研究者:松田一郎)の活動の中で、小児科学会分科会及び小児関連学会ごとにこの事業に該当する対象医薬品を検討することとなった。日本小児循環器学会では、これまでの活動で取り組んできた医薬品で、かつこの事業で求められる条件である①医薬品は本邦に存在し、②小児の用法・用量、効能・効果が未承認で③海外で必要とする小児の適応があるもの4剤を選択の対象とした。これら4医薬品は降圧剤2剤と抗不整脈剤2剤であったが、国内で小児に対する抗不整脈剤として承認されているのは上室性頻拍に対するジギタリス製剤のみであること、近年では難治性の不整脈に対しカテーテルアブレーションが行わ

れるものの体格や年齢によって困難な症例があることなどの背景を考慮し、難治性不整脈に対し適応外ながら使用される酢酸フレカイニドを最初の対象医薬品として選択した。

Cochrane Library, MEDLINE (PubMed), 医学中央雑誌等のデータベースから、酢酸フレカイニドを小児に使用した際の有効性・安全性に関するエビデンス、用法・用量の記載について網羅的に検索し、これらから得られる情報だけで、国内の小児に使用されている用法・用量と、その使用方法での有効性・安全性が確認できるかを検討した。また、国際的に標準とされる教科書における記載についても検索した。

結果

1) 国内における剤形と海外での小児適応

国内には錠剤と注射剤があり、いずれも成人において「心室性頻脈性不整脈」の効能・効果を有していた。海外における小児の適応は、米国において錠剤が「頻脈性不整脈(房室結節回帰頻拍, 房室回帰頻拍および機序不明の上室頻拍を含む症候性の発作性上室頻拍, 持続型心室頻拍などの明らかな心室性不整脈)」を有しているのみであった。この事業の条件である海外(米国, ドイツ, イギリス, フランス)で小児の適応があることを考慮して、今回の対象としては錠剤のみを選択した。

2) 効能・効果

対象年齢を小児期である15歳以下とした。また、効能・効果を米国の添付文書の記載と一致させるべく「頻脈性不整脈(房室結節回帰頻拍, 房室回帰頻拍および機序不明の上室頻拍を含む症候性の発作性上室頻拍, 持続型心室頻拍などの明らかな心室性不整脈)」とした。しかし、錠剤内服ができない新生児や乳幼児に対しては粉末化などの剤形変更が必要となること、また、国内で承認されている成人の効能・効果とは異なる効能・効果となることなどの問題が残された。

3) 用法・用量

米国の添付文書に記載されている用法・用量, すなわち, 「生後6か月未満での初回投与量は約50mg/m²/日で分2あるいは分3, 生後6か月以上での初回投与量は50mg-100mg/m²/日分2で最大200mg/kg/日まで増量可能」は小児循環器学会の小児不整脈治療のガイドライン²⁾に記載された用法・用量である「1-4mg/kg分2」と異なる記載であった。しかし、国内の医療機関においては体重あたりで投与量の計算をされることが多く、実際の診療の場では小児不整脈治療ガイドラインに基づいた処方となされると想定されるので、あえて体重あたりの投与量で設定した。

4) 文献的エビデンス

酢酸フレカイニドを小児に使用した研究の公表論文について、Cochrane Library, PubMed, 医学中央雑誌のデータベースを用いflecainide, all childrenの2つのキーワードを軸に検索した。Cochrane LibraryのCochrane Database of Systematic Review や Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, CENTRALのいずれにおいても該当する論文を見出すことはできなかった。

①peer reviewの総説・メタアナリシス

PubMedを用い、flecainideに関する総説・メタアナリシスを年齢範囲all childrenで検索すると20編の総説と1編のメタアナリシスが検出できたが、実際の小児年齢を示すと思われる0-12歳に検索範囲を限定すると19編の総説があったのみでメタアナリシスはなかった。また、19編の総説のうち英語あるいは日本語の論文は13編であった。医学中央雑誌を用いた検索では、総説・メタアナリシスとも検出できなかった。

②ランダム化比較試験の公表論文

PubMed, 医学中央雑誌を用い、flecainide, 0-12歳の年齢でランダム化比較試験(randomized controlled trial, RCT)の論文を検索したが、該当する論文はなかった。

③教科書の記載

Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition (Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB 編, 2004)のTable 712-1 General Medications (p. 2456)に、上室性頻拍および心室性不整脈の治療薬として酢酸フレカイニドの錠剤(剤形変更として粉末化)が記載されていた。投与量は1-3mg/kg/日分3で最大12mg/kg/日まで増量可能とされていた。警告として、腎不全がある場合には減量すること、2度あるいは3度のブロックがある場合は投与を避けることの記載があった。NADAS' Pediatric Cardiology 2nd edition (Keane JF, Lock JE, Fyler DC eds, 2006)の508ページに、「クラスI Cの抗不整脈薬」としてフレカイニドとプロパフェノンを提示し、「クラスI Cの抗不整脈薬は異常な自動能先進と心房および心室筋のリエンテリを抑制するが、比較的強い催不整脈作用により心機能の良好な患者にのみ使用し、使用開始にあたっては、入院の上モニター監視下に行うこと」と記載され、また、909ページの「小児に使用される主要循環器治療薬」の表中に、フレカイニドの投与量として、経口で2-6mg/kg/日分2あるいは分3の記載があった。Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents 6th edition や The Science and Practice of Pediatric Cardiology second edition (Garson Jr A)には「クラスI Cの抗不整脈薬」としてフレカイニドをとりあげ、小児の上室性頻拍症の治療薬として近年よく使用されることが記載されていた。投与量は、前者では2-5mg/kg/日、後者では3-8mg/kg/日をいずれも分2あるいは分3で投与すると書かれていた。しかし、「高投与量を受けている小児において毒性が強く、また、乳製品はフレカイニドの吸収を抑制するのでミルクや乳製品を経口摂取しない小児では毒性が強くなる。投与開始時や増量時には入院の上モニター監視下に行うことが推奨される」と記載され、また、「器質的心疾患のない小児においては安全に使用できるが、器質的心疾患を伴う心房粗動や特発性心筋症の小児患者では催不整脈作用や致死的な不整脈を引き起こす危険性がある」とも記載されていた。

国内の標準的教科書である「臨床発達心臓病学」(改訂3版)(高尾篤良, 門間和夫, 中澤誠, 中西敏雄編)の不整脈の項³⁾で、上室頻拍および心室頻拍で有効であるという記載があり、表10-20(抗不整脈の使用法)(898-899ペー

表1 体表面積あたりと体重あたりで算出した1日の酢酸フレカイニド投与量

	性別	新生児	6か月	1歳	6歳	12歳
標準体表面積 (m ²)	男	0.18	0.36	0.42	0.76	1.25
	女	0.17	0.35	0.41	0.73	1.28
標準体重 (kg)	男	3.2	7.9	9.5	20.1	40.8
	女	3.1	7.4	9.0	19.7	41.4
体表面積による投与量 (mg/日) () 内は 200mg/m ²	男	9.0	18-36 (72)	21-42 (84)	38-76 (152)	62.5-125 (250)
	女	8.5	17.5-35 (70)	20.5-41 (82)	36.5-73 (146)	64-128 (256)
体重による投与量 (mg/日)	男	3.2-12.8	7.9-31.6	9.5-38.0	20.1-80.4	40.8-163.2
	女	3.1-12.4	7.4-29.6	9.0-36.0	19.7-78.8	41.4-165.6

ジ)において、適応：他抗不整脈が使用不能か無効な頻拍不整脈(心室性)、投与量：1～4mg/kg/日(あるいは50～100mg/m²/日)、分2、作用発現時間：2時間、半減時間：1歳未満 11時間、1～12歳 8時間、有効血中濃度：0.2～0.8μg/ml、禁忌：心不全、妊婦、高度房室ブロック等の記載があった。

以上より、酢酸フレカイニドを小児に投与したランダム化比較試験、peer review journalの総説・メタアナリシス等のエビデンスレベルの高い公表論文はなく、flecainideを704例の小児に使用した結果をまとめたPerryらの論文⁹⁾と上室性頻拍治療の総説等^{5～7)}を文献として引用した。

④症例報告

小児の上室性頻拍や心室頻拍に酢酸フレカイニドを使用したという症例報告は国内にも存在した^{8～10)}。これらの多くは、酢酸フレカイニドがWPW症候群を含む上室性頻拍症、持続性心室頻拍に対し有効であることを示唆していた。また、安全性について、肥厚性幽門狭窄症に伴う哺乳不良時の低栄養状態でフレカイニドを使用した乳児において、wide QRS tachycardiaを認めたという学会抄録があった¹¹⁾が、他に成人と比べて小児に特異的な重篤な有害事象の報告はみられなかった。投与量については1mg/kg/日～10mg/kg/日と報告者により差がみられた。

5) 使用実態調査の必要性

2003年に小児循環器専門医のいる施設112施設にアンケート調査が行われ、回答が寄せられた100施設のうち43施設においてフレカイニドの使用経験があるという結果が示されている⁷⁾。しかし、用法・用量、安全性についてはこの使用実態調査では明らかにされておらず、また、本邦の小児に酢酸フレカイニドを投与した場合の安全性についてエビデンスレベルの高い公表論文も得られなかった。そこで、国内のガイドラインに記載されている体重あたりの用量で小児に使用した場合の安全性について、新たに使用実態調査が必要と考えられたため、平成18年12月12日に開催された第3回小児薬物療法検討会議でこの旨を報告し、検討の結果、約60症例を対象とした使用実態調査を実施することは妥当であるとの承認が得られた。現在、日本小児循環器学会からの依頼を受け、小児心電研究会を中心に使用実態調査の準備が進められている。

考察

酢酸フレカイニドが小児の不整脈の治療薬として適応外ながら使用されていることは、2003年の使用調査⁷⁾や症例報告から明らかである。この理由の一つに、本邦において小児の不整脈、特に上室性及び心室性の頻脈に対し適応を有する医薬品がないことがあげられる。そこで、日本小児循環器学会は酢酸フレカイニドを小児薬物療法根拠情報収集事業の最初の対象医薬品として選択した。

しかし、実際に情報を収集するうち、国内の小児不整脈治療ガイドライン²⁾に記載された用法・用量や国内で成人に承認されている効能・効果が、唯一小児の適応を承認している米国の添付文書に記載されている用法・用量や効能・効果と差があることが明らかになった。また、さらに大きな問題は、国内外を問わず、酢酸フレカイニドを小児に使用した場合の用法・用量、有効性及び安全性を示すエビデンスレベルの高い公表論文が得られなかったことである。

用法・用量について、国内のガイドラインに示される1-4mg/kg/日と米国の添付文書に記載されている投与量、すなわち「生後6か月未満での初回投与量は約50mg/m²体表面積/日分2あるいは分3、生後6か月以上での初回投与量は50mg-100mg/m²/日分2で最大200mg/kg/日まで増量可能」との間に実際の投与量としてどれくらいの差があるのか検討するため、新生児、6か月、1歳、6歳及び12歳の標準体重と体表面積から1日の投与量を算出した(表1)。新生児では1-4mg/kgと幅のある国内ガイドラインの最大投与量が、50mg/m²とされた米国の投与量より高用量であった。6か月及び1歳での初回の最大投与量は体表面積あたりで算出した方が高用量であったが、6歳と12歳の初回の最大投与量は体重あたりで算出した方が高用量となり、それぞれ男1.06倍、女1.08倍、男1.31倍、女1.29倍であった。しかし、米国の添付文書で最大投与量とされる200mg/m²/日では、新生児を除くいずれの年齢でも体重あたりで計算される国内のガイドラインの最大投与量より高いという結果であった。最大投与量だけを見ると米国で承認されている投与量の方が多くという結果であったが、前述したように、国内ガイドラインの投与量で日本人の小児に使用した時の安全性を示すエビデンスレベルの高い公表論文がなく、安全性を確認するための使用実態調査が必要と判断された。今後、この事業の対象となる医薬

品を選定する上でも、統一プロトコールにより用法・用量を設定し、その投与方法での有効性・安全性を示しておく必要があると考えられた。

酢酸フレカイニドの報告書作成上もう一つ問題となったのは剤形変更をどのように扱うかであった。錠剤を粉碎し1か月間保存したときの光、温湿度に対する安定性は確認されているようであるが（データは未公開）、それを内服したときの薬物動態、PKに関する資料は得られなかった。Nelsonの教科書には粉末化により使用との記載はあるものの、米国の添付文書にも粉末化の具体的内容についての記載はない。企業が散剤の開発を行わない限り、錠剤の粉末化は小児の薬物療法において不可避の問題であり、行政を含めて解決せねばならない課題であろう。

以上の経過から、現在、酢酸フレカイニドの使用実態調査が行われようとしている。この中で、国内ガイドラインの用法・用量で使用した場合の安全性が確認されることを期待すると同時に、錠剤の粉末化による使用頻度やそれが薬物療法のうえでどのような影響を与えているかなど、小児の薬物療法で直面している課題の解決の糸口になればと思う次第である。

文献

- 1) Shirkey HC. Therapeutic orphans (Editorial comment). *J Pediatr*, 1968 ; 2 : 119-120.
- 2) 長嶋正實, 相羽純, 牛ノ濱大也, 柴田利満, 住友直方, 中村好秀. 小児不整脈治療のガイドライン—薬物治療を中心に—. *日小循誌* 2000 ; 16 : 967- 972.
- 3) 新村一郎, 真下和宏, 小林博英. 不整脈, 高尾篤良, 門間和夫, 中澤誠, 中西敏雄編. 臨床発達心臓病学 (3版). 中外医学社, 東京, 2005 ; pp. 858-905.
- 4) Perry JC, Garson A. Flecainide acetate for treatment of tachyarrhythmias in children : Review of world literature on efficacy, safety, and dosing. *Am Heart J* 1992; 124 : 1614-1621.
- 5) Luedtke SA, Kuhn RJ, McCaffrey FM. Pharmacologic management of supraventricular tachycardias in children. Part1: Wolff-Parkinson-White and Atrioventricular nodal reentry. *Ann Pharmacother* 1997 ; 31 : 1227-1243.
- 6) Paul T, Bertram H, Bokenkamp R, Hausdorf G, Supraventricular tachycardia in infants, children and adolescents : diagnosis, and pharmacological and interventional therapy. *Paediatr Drugs* 2000 ; 2 : 171-181.
- 7) 中村好秀, 福原仁雄, 豊原啓子, 田里寛. フレカイニドの小児不整脈への適応. *日臨薬誌* 2005 ; 17 : 26-29.
- 8) 瀬口正史, 横山岳彦, 西尾公男, 西川俊郎. 心筋病変を有した心室頻拍の女児. *呼吸と循環* 1999 ; 47 : 523-526.
- 9) 布山陽子, 住友直方, 三沢正弘, 他. フレカイニドが著効した congenital junctional ectopic tachycardia の1例. *心臓* 1997 ; 29 : 662-666.
- 10) 石川義人, 平石聰, 三沢仁司, 他. フレカイニドが奏功した上室性頻拍症, 胎児水腫の1例. *日児誌* 1988; 102 : 908-911.
- 11) 大塚珠美, 小泉博彦, 山崎俊輔, 高木純一. 乳児異所性心房性頻拍症における flecainide の有用性と注意点. *日小循誌* 2001 ; 17 : 356.

小児科各分科会での off-label drug 承認への戦略 ～小児薬物療法検討会検討候補薬の選出と報告書作成進捗状況（感染症領域）～

佐藤 吉壮

富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科

Off-label Drugs : Strategy in Pediatric Infectious Disease

Yoshitake Sato

Fuji Heavy Industries LTD, Health Insurance Society General Ota Hospital

1) 緒言

厚生労働省「小児薬物療法根拠情報収集事業」にもとづき、日本小児感染症学会としてはこれまで取り組んできた適応外医薬品のプライオリティリストを見直し、今後の検討課題を整理することを目的として、平成16年度に日本小児感染症学会理事および評議員へのアンケート調査により必要と思われる適応外使用医薬品のリストを見直し整理を行ってきた。

また、平成16年以前に提出した適応外使用医薬品の小児科領域への適応取得に関する進行状況について調査を行った。

調査成績をもとに、平成17年度は日本小児感染症学会から4品目（注射用シプロフロキサシン：シプロキサシ注、リン酸オセルタミビル：タミフル、塩酸バラシクロビル：バルトレックス、トシル酸トスフロキサシン：オゼックス）を選定し、海外の承認状況ならびに各薬剤のエビデンス、国内での実態調査等について要約表を作成し提出した。

また、日本小児感染症学会からの要望書として、平成17年度はリポソームアムホテリシンB（アンビゾーム）、ガンマーグロブリンの2薬剤について要望書を提出した。

現在の日本小児感染症学会薬事委員会の活動状況について報告する。

2) 対象と方法

日本小児感染症学会評議員全員に平成18年度新たに追加が必要と思われる薬剤についてアンケート調査を行った。

その成績をふまえて、新たにリストアップが必要と思われる薬剤について、参考資料を収集した。

3) 成績

平成18年度も、日本小児感染症学会としてこれまで取り組んできた適応外医薬品のプライオリティリストを見直し、今後の検討課題を整理していきたいと考えアンケート調査を行ったところ、表1の通りの成績であった。薬事委員会で検討を加え、新たなプライオリティリストの作成に着手した。

平成19年2月に行われた厚生労働省「小児薬物療法根拠情報収集事業」会議に提出した新たなプライオリティリストを表2に示した。

4) 考察

表2に示した新プライオリティリストの中からニューキノロン系抗菌薬の小児への適応拡大の可能性について検討した。

ニューキノロン系抗菌薬（NQ薬）は、幼若動物への関節障害が認められたため、小児への使用が禁忌とされる等、その使用が著しく制限されて来た。しかしながら、2004年、米国においてCPFXが小児適応を取得する等、その状況は

表1 平成18年度アンケート成績

4人	リネゾリド
3人	レボフロキサシン
2人	アジスロマイシン IV, Hib ワクチン, 7価肺炎球菌ワクチン, MMR ワクチン, メロニダゾール, ボリコナゾール IV, PO
1人	不活化ポリオワクチン, 組織培養日本脳炎ワクチン, 23価肺炎球菌ワクチン, コリスチン IV, オフロキサシン, トスフロキサシン, レボフロキサシン IV, 水痘高力価 IVIG, フルコナゾール, メフロキン (マラリア), 点滴静注用ガンシクロビル, ジドブジン (HIV), ネビラピン (HIV), バルガンシクロビル, インフリキシマブ (RA, クローン), タゾバクタム/ピペラシリン 肺炎, メソトレキセート JIA, エタネルセプト (RA), オセルタミビル予防投与, A型肝炎ワクチン, リポソームアムホテリシン B, アシクロビル 脳炎量, テリスロマイシン, 免疫不全に対するSTの予防投与

表2 平成18年度
新プライオリティリスト

シプロフロキサシン注射用
レボフロキサシン経口
レボフロキサシン注射用 (本邦未承認)
リネゾリド経口
リネゾリド注射用
ボリコナゾール経口
ボリコナゾール注射用
アジスロマイシン注射用 (本邦未承認)

表3 小児科領域におけるニューキノロンの位置づけ

小児科領域においては、作用機序からは、細胞壁合成阻害、蛋白合成阻害、細胞膜機能阻害、葉酸合成阻害を標的とする抗菌薬は使用可能であるが、核酸合成阻害を標的とする抗菌薬が使用できない。
成人領域とはコンプロマイズドホストとなる原疾患が異なり、重症細菌感染症を合併する頻度が高い。
原因菌が判明しないことが少なくない。
局所感染から全身感染に移行することも少なくなく、重症化することが多い。
重症全身感染症（敗血症、化膿性髄膜炎、骨髄炎など）への適応が望まれる。

変貌を遂げてきている。本邦においてもNQ薬の小児適応のニーズが高まってきていることから、米国臨床試験成績や国内臨床分離株のNQ感受性等のデータより、国内におけるNQ薬の小児適応取得の可能性について検討を行った。

小児科領域におけるニューキノロンの位置づけを表3に示した。このような背景から海外での小児に対する使用状況を調査した。

小児に対するCPFX用法・用量では、海外（オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、デンマーク、アイルランド、イタリア、オランダ、ポルトガル、スペイン、イギリス）では、小児に対し原則禁忌であるが、有益性が危険性を上回ると判断した場合のみ投与可能とされる。その他、大腸菌による複雑性尿路感染症、腎盂腎炎に対して第一選択ではないことを前提に検討され、米国では2004年3月に承認され、また、肺炎球菌に対して承認されている。米国における臨床試験の成績を表4に示した^{2,3)}。

国内においては、LVFXの小児への適応拡大が望まれている。その背景としては、本邦の小児科領域では、耐性化した肺炎球菌（PRSP）およびインフルエンザ菌（BLNAR）が増加していること、耐性菌により難治化する小児感染症（急性中耳炎および化膿性髄膜炎）が顕在化しており、その治療の選択肢が限られていることがあげられる。

米国では、LVFXの小児における至適用法・用量については、2コンパートメントモデルを用いて、PK試験成績を踏まえ以下の3条件に基づいた至適用法・用量の設計が行われている⁴⁾。すなわち、

- 条件①：成人で忍容性が認められている Cmax あるいは AUC を超えないこと
- 条件②：成人において有効性を示す Cmax/MIC を達成すること
- 条件③：成人において有効性を示す AUC/MIC の約70から130%の範囲であることである。

米国LVFX小児臨床試験成績概要を表5に示した^{5~8)}。
現在、耐性菌増加の懸念を踏まえ、使用制限も考慮した国内LVFX小児開発の可否を検討中である。

ニューキノロン薬については、関節障害の問題から小児領域開発が断念されていたが、CPFXの小児適応取得（米国）により状況は変貌を遂げた。CPFXのみならず、多くのニュー

表4 米国におけるCPFX臨床試験成績

米国臨床試験結果²⁾
複雑性尿路感染症（C-UTI）または腎盂腎炎患者に対する（注射用CPFXから経口CPFXへのスイッチ療法の有用性—対照薬（セファロスポリン）との比較—

対象：1-17歳（mean:6±4歳）のC-UTIまたは腎盂腎炎患者
投与方法：
CPFX；注射用CPFXから経口用CPFXにスイッチする
CPFX投与量：注射；
中等症・重症例：6-10mg/kgを1日3回
経口；
中等症・重症例：10-20mg/kgを1日2回
治療期間：10-21日（平均11日）

臨床効果
CPFX：95.7%（202/211例）
対照薬：92.6%（214/231例）

細菌学的効果
CPFX：84.4%（178/211例）
対照薬：78.3%（181/231例）

有害事象発現率
CPFX：41%（138/335例）
対照薬：31%（109/349例）
最も高頻度に見られた有害事象は消化器症状でCPFX15%（50/335）、対照薬9%（31/349例）であった。重篤なものはCPFX7.5%（25/335）、対照薬3%（10/335例）で、試験薬の投与を中止せざるを得なかった症例はCPFX3%（10/335）、対照薬1.4%（5/349例）であった。中枢神経系有害事象はCPFX2%（7/349例）、対照薬3%（9/335例）

筋骨格系有害事象
投与6週後
CPFX：9.3%（31/335例）
対照薬：6.0%（21/349例）
ほとんどは投与終了後30日以内に回復

1年間のフォローアップ終了時
CPFX：13.7%（46/335例）
対照薬：9.5%（33/349例）

米国市販後調査結果（販売1年後）
2004年、CPFX製剤の全処方960万処方のうち、およそ1%が小児向け（0-16歳）に処方

4例の筋骨格系障害が報告される
平均年齢13歳（10-15歳）
処方理由：骨髄炎3例、術後膿瘍1例

キノロン薬について小児科領域への開発可能性を示唆している。小児科領域においては、呼吸器領域を中心とした耐性菌感染症等の増加からニューキノロン薬の小児への使用が切望されているものの、米国臨床試験成績から、他系統の抗

表5 米国LVFX小児臨床試験成績概要

【中耳炎（オープン試験）】

- ・症例数：205（205 LVFX）
- ・6ヶ月以上5歳未満（平均：1.5歳）
- ・経口（10mg/kg x 2/日，10日間）
- ・有効性の指標：菌消失率（投与開始後4～6日目）
- ・有効性：菌消失率89%
- ・安全性：有害事象 122/204（60%） 重篤な副作用 7/204（3%） 筋骨格系障害 6/204（3%）
忍容性を示した。

【中耳炎単盲検比較試験】

- ・症例数：1650（827 LVFX）
- ・6ヶ月以上5歳未満（平均：2.1歳）
- ・経口（10mg/kg x 2/日，10日間）
- ・対照薬：アモキシシリン/クラブラン酸
- ・有効性の指標：有効率，治癒率（投与終了後2～5日目）
- ・有効性：有効率94.2%（598/635） vs. 91.1%（617/677）
治癒率72.4%（460/635） vs. 70.0%（474/677）
非劣性を示しており，対照薬と同等の有効性を示した
- ・安全性：有害事象 56%（448/797） vs. 59%（474/810）
重篤な副作用 1%（10/797） vs. 2%（13/810）
筋骨格系障害 2%（17/797） vs. <1%（6/810）
対照薬と比較し，筋骨格系障害の発現率が高い傾向が見られるが，忍容性を示した。

【市中肺炎（オープン試験）】

- ・症例数：728（546 LVFX）
- ・6ヶ月以上16歳未満（平均：5.5歳）
- ・経口 or 注射：10mg/kg x 2/日，10日間（6ヶ月以上5歳未満）
10mg/kg x 1/日，10日間（5歳以上16歳未満）
- ・対照薬：アモキシシリン/クラブラン酸あるいはセフトリアキソン（6ヶ月以上5歳未満），
クラリスロマイシンあるいはセフトリアキソン+エリスロマイシン（5歳以上16歳未満）
- ・有効性の指標：有効率（投与終了後10～17日目）
- ・有効性：有効率 92.7%（409/441） vs. 93.9%（138/147）
非劣性を示しており，対照薬と同等の有効性を示す。
- ・安全性：有害事象 52%（275/533） vs. 53%（94/179）
重篤な副作用 6%（33/553） vs. 4%（8/179）
筋骨格系障害 3%（17/533） vs. 3%（6/179）
忍容性を示した。

【長期サーベイランス試験－】

MSDs（筋骨格系障害：腱炎，関節炎，関節痛，歩行異常）の発現

<結論>

投与開始後30日目では，LVFX投与群の4種のMSDs発現率は対照薬と比較して有意な差は認められなかった[LVFX 1.7%（23/1340），対照薬 0.8%（7/893），p値 0.063]。これに対し，投与開始後60日目および1年目では，LVFX投与群の4種のMSDs発現率は対照薬と比較して有意に高かった[60日目：LVFX 2.1%（28/1340），対照薬 0.9%（8/893），p値 0.038，1年目：LVFX 3.4%（46/1340），対照薬 1.8%（16/893），p値 0.025]。しかしながら，いずれの事象も一過性であり，持続性の関節疾患ではなかった。

菌薬より一過性に筋骨格系障害のリスクが高いことが示唆されており，第一選択薬となることは困難かもしれない。

現状，治療に難渋する菌種に優れた抗菌力を有し，成人における豊富な使用実績があるNQ薬から慎重に小児への投与を考慮することが望ましい。

以上，日本小児感染症学会薬事委員会の活動状況について報告した。

文献

- 1) Schluter G. Ciprofloxacin :Review of potential toxicologic effects. *Am J Med* 1987 ; 82 (suppl. 4A) : 91-93.
- 2) PDR® entry for CIPRO® I. V. (Schering) (ciprofloxacin) For Intravenous Infusion.
- 3) Food and Drug Administration. Pediatric Advisory Committee 2005 ; 29. Briefing Information <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4152b1.htm>
1-Year Post Pediatric Exclusivity Postmarketing Adverse Events Review - Ciprofloxacin.
- 4) Chien S, Wells TG, Blumer JL, et al. Levofloxacin pharmacokinetics in children. *J Clin Pharmacol* 2005 ; 45 : 153-160.
- 5) Arguedas A, Dagan R, Pichichero M, et al. An open-label, double tympanocentesis study of levofloxacin therapy in children with, or at high risk for, recurrent or persistent acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2006 ; 25 : 1102-1109.
- 6) Noel DJ, Arguedas A and the Levofloxacin-Recurrent/Persistent Acute Otitis Media Study Group. Efficacy and safety of levofloxacin in the treatment of children with recurrent and/or resistant acute otitis media. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005 ; LB2-7.
- 7) Noel DJ, Blumer J, Saez-Lorens X, et al. Levofloxacin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005 ; G-836.
- 8) Noel DJ, Bradley JS, Balis DA, et al. Incidence of musculoskeletal disorders (MSD) in children within one-year of levofloxacin therapy : a large (n=2,233), comparative, prospective trial experience. 44th Infection Disease Society of America, 2006 ; LB-27.

小児の解熱および鎮痛に対するアセトアミノフェン使用の根拠

関口進一郎¹⁾, 田原卓浩²⁾, 横田俊平³⁾; 日本外来小児科学会薬事委員会

1) 慶應義塾大学医学部小児科学教室 2) たはらクリニック

3) 横浜市立大学医学部小児科

Efficacy and Safety of Acetaminophen for Treating Children's Fever and/or Pain

Sekiguchi Shinichiro¹⁾, Tahara Takahiro²⁾, Yokota Shumpei³⁾

Pharmaceutical Committee of the Society of Ambulatory and General Pediatrics of Japan

1) Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine

2) Tahara Clinic

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

要旨

アセトアミノフェンの小児科領域における解熱と鎮痛に関する根拠情報、すなわち海外における承認・使用状況、国内外の文献、教科書の記載情報を収集した。それらをもとにアセトアミノフェンの有効性、安全性、用法・用量の妥当性を評価した。その結果、アセトアミノフェンの効能・効果については「小児科領域における解熱及び鎮痛」とし、用法・用量は「通常、乳児、幼児、小児に対しては、アセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10mg～15mgを使用する。使用間隔は4～6時間以上とし、1日総量は60mg/kgを限度とする。ただし成人の上限を超えない」とすることが適切と判断した。小児に処方される可能性のあるすべてのアセトアミノフェン製剤において添付文書情報の整備が望まれる。未熟児・新生児に対する鎮痛を目的とした使用については、国内では使用経験が少ない。

緒言

アセトアミノフェンは、小児の解熱鎮痛薬の第一選択薬として、わが国のみならず世界各国で広く用いられている。厚生労働省の小児薬物療法根拠情報収集事業において日本外来小児科学会薬事委員会はアセトアミノフェンの添付文書に小児への投与に関する的確な記載がないことから、アセトアミノフェンの適正使用に関する要望を出した。平成18年3月の第1回小児薬物療法検討会議でアセトアミノフェンは検討候補薬の1つとして採択された。小児医療のあらゆる領域において解熱、鎮痛を目的にアセトアミノフェンが適正使用されるために、小児薬物療法検討会議に向けた報告書作成に取り組んだ。

対象と方法

平成18年3月から11月に、日本と欧米4カ国(米英独仏)のアセトアミノフェン製剤の添付文書情報、国内外の臨床研究、教科書の記載状況等について調査し、アセトアミノフェンの有効性、安全性、用法・用量の妥当性を評価した。国外の臨床研究についてはU. S. National Library of Medicineの文献データベースPubMedを用い、paracetamol または ac-

etaminophen をキーワードとし、年齢をAll Child: 0-18 years に制限し、Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Practice Guideline, Meta-Analysis, Review別に検索した。またThe Cochrane Database of Systematic Reviewsからparacetamol または acetaminophen をタイトル、アブストラクト、キーワードを含むものを検索し、本研究の趣旨に関連する文献を選択した。日本国内の文献については医学中央雑誌Web(Ver.4)を用いて、1983～2006年まで、(Acetaminophen/TH or acetaminophen/AL) と(小児/TH or 小児/AL), または(副作用/TH or 副作用/AL)を掛け合わせて検索した。アセトアミノフェンを小児に投与した臨床研究、小児における副作用の症例報告を重要と考慮して選択した。

結果

1. 日本の添付文書情報

アセトアミノフェンには末、シロップ、細粒、ドライシロップ、錠、坐剤の各剤形がある。これらのうち効能・効果に「小児科領域の解熱」と示されているのはシロップ、ドライシロップ、坐剤のみであった。末、細粒、錠の添付文書には小児の用量・用法の記載がないばかりか「小児等に対する安全性は確立していない」と記載されていた。小児の疼痛に対する適応はなかった。

用法・用量については、ドライシロップの添付文書には「通常、小児にアセトアミノフェンとして1回の投与に体重1kgあたり10mgを発熱時に用時懸濁して経口投与する。・・・ただし、1回の最高用量は体重1kgあたりアセトアミノフェンとして15mgを限度とし、原則として1日2回までとする」と記載されていた。坐剤の添付文書には「通常、1日1回、次の用法・用量に従って直腸内に挿入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。1歳未満アセトアミノフェンとして50mg, 1歳～3歳未満50～100mg, 3歳～6歳未満100mg, 6歳～12歳未満100～200mg」と記されていた。

2. 米英独仏の添付文書情報

日本と欧米4カ国の効能・効果または適応、用法・用量の記載を表1にまとめた。欧米では発熱だけでなく軽度から中等度の疼痛にも適応がある。用法・用量は国により多少の相

表1 日本と欧米のアセトアミノフェン添付文書情報の比較

	効能・効果または適応	用法・用量	典拠
日本	小児科領域の解熱 (ドライシロップ, シロップ, 坐剤のみ)	【ドライシロップ】 1回10～15mg/kg, 原則として1日2回まで 【坐剤】 1歳未満50 mg, 1歳～3歳未満50～100 mg, 3歳～6歳未満100 mg, 6歳～12歳未満100～200 mg, 通常1日1回	アセトアミノフェン20%ドライシロップ, 坐剤の添付文書
米国	発熱, 及び軽度の疼痛・頭痛の一時的な緩和	成人・13～19歳:1回325mg または500mg, 3～4時間毎。1回650mg, 4～6時間毎。1回1,000mg, 6時間毎。1日4gを超えない。 小児3ヵ月未満:1回40mg, 4～12ヵ月:80mg, 1～2歳:120mg, 2～4歳:160mg, 4～6歳:240mg, 6～9歳:320mg, 9～11歳:320～400mg, 11～12歳:320～480mg。必要に応じて4時間毎に。1日5回を超えない。	医療用医薬品の添付文書は入手できなかった。 一般用医薬品パッケージの記載を抜粋した。
英国	軽度から中等度の疼痛・発熱	【経口】12歳以上の小児:1回0.5～1g, 4～6時間毎。1日4gまで。小児2ヵ月:60 mg (予防接種後の発熱に), 3ヵ月未満:10 mg/kg (黄疸のある場合には5 mg/kg), 3ヵ月～1歳:60～120 mg, 1～5歳:120～250 mg, 6～12歳:250～500 mg。必要に応じて4～6時間毎に繰り返し使用可。1日4回まで。 【経直腸】12歳以上の小児:1回0.5～1g, 1日4回まで。小児1～5歳:125～250 mg, 6～12歳:250～500 mg	British National Formulary 51, March 2006
ドイツ	軽度から中等度の疼痛, 及び/又は発熱の緩和	1回10～15 mg/kg, 4～8時間あけて, 1日3～4回。1日総投与量は50 mg/kg/day (坐剤) または60 mg/kg/day (カプセル, 液, 錠) を超えない。坐剤の使用は6～8時間あけて, 1日に3～4回まで	Rote Liste 2006 Arzneimittelverzeichnis für Deutschland
フランス	軽度から中等度の疼痛・発熱	推奨1日量は約60 mg/kg, これを4回ないし6回に分けて投与。すなわち1回10 mg/kgを4時間毎に, もしくは1回15 mg/kgを6時間毎に投与。1日総投与量は体重37kg以下では80 mg/kg, 体重38～50kgでは3g, 体重50kgを超える小児では4gを超えない。60 mg/kg/dayを超える使用は効果不十分な場合に限る。	Le Dictionnaire VIDAL 2006

違はあるが「1回10～15mg/kg, 必要に応じて4～8時間毎に繰り返し使用できる, 1日3～5回まで, 1日総投与量は50～80mg/kgないし成人の上限1日4gを超えないこと」の範囲に収まっていた。1日総投与量の上限はドイツでは50～60mg/kg, 英国では60mg/kg, フランスでは60(～80)mg/kg, 米国では概ね75mg/kgと設定されていた。ドイツでは経口, 経直腸投与で用法・用量が異なり, 内服では投与間隔4～8時間, 上限60mg/kg/day, 坐剤では投与間隔6～8時間, 上限50mg/kg/dayとされていた。

3. 国外の文献情報

2002年に行われたコクランレビュー¹⁾では, 感染症にともなう小児の発熱に対するアセトアミノフェンの有効性・安全性

に関して, 既報の12臨床試験(1,509症例)について検討され, アセトアミノフェンが物理的な方法と比較して解熱効果が高いこと, 熱性痙攣のリスクを減少させることについての十分なエビデンスはないと評価された。評価対象となった各研究は小規模で, 研究デザインやアウトカム指標が異なっている。筆者らは, アセトアミノフェンの解熱効果を結論づけできないのは十分な症例数を有する科学的な比較試験に基づく信頼に足るデータが少ないためであり, アセトアミノフェンの有効性そのものを否定するものではないと述べている。有害事象の頻度については3試験のデータをもとにメタ・アナリシスが行われた。254例のうち副作用の発生数はアセトアミノフェン投与群(9/130)とプラセボ群(4/124)との間に有意差

がなかった。副作用はすべて軽度で、眠気や消化器症状等であった。他に報告された有害事象には震え、鳥肌、不快感などがあつた。

Hamalainenら²⁾は4.0～15.8歳の88人の片頭痛患者を対象に二重盲検クロスオーバー試験を行った。アセトアミノフェン15 mg/kg、イブプロフェン10 mg/kg、プラセボが1回だけ投与された。1時間後、2時間後の痛みの減少を評価したとき、プラセボに対するオッズ比は、アセトアミノフェンではそれぞれ3.9 (95%信頼区間1.4～11.0)、2.0 (0.9～4.3)、イブプロフェンでは3.4 (1.0～10.2)、2.9 (1.0～8.1)であった。アセトアミノフェンとイブプロフェンはいずれも小児の片頭痛発作の中等度以上痛みに有効と結論された。Schachtelら³⁾は急性の咽頭痛を呈する2～12歳の小児をイブプロフェン10 mg/kg群 (n=39)、アセトアミノフェン15 mg/kg群 (n=38)、プラセボ群 (n=39)に分け、単回投与後6時間の痛みの強さを比較した。イブプロフェン投与2時間後、6時間後にプラセボに比べて咽頭痛が減少した割合はそれぞれ25%、22%であった。アセトアミノフェンではそれぞれ31%、7%であった。Bertinら⁴⁾は6～12歳の咽頭炎または扁桃炎患者をイブプロフェン10 mg/kg群 (n=77)、アセトアミノフェン10 mg/kg群 (n=78)、プラセボ群 (n=76)に分け、1日3回、2日間投与した。2日後に咽頭痛が減少した割合はイブプロフェン、アセトアミノフェン、プラセボでそれぞれ80%、70.5%、55%だった。プラセボと比較してイブプロフェンでは56%、アセトアミノフェンでは34%の咽頭痛減少効果があるとされた。Thomasら⁵⁾は急性の咽頭痛に対する抗菌薬以外の治療に関してメタ・アナリシスを行い、アセトアミノフェンは安全かつ有効と結論づけている。

Perrottら⁶⁾は小児の鎮痛または解熱を目的としたアセトアミノフェンまたはイブプロフェン単回投与に関する17のランダム化比較試験をもとにメタ・アナリシスを行った。結果は第一にイブプロフェン4～10 mg/kgはアセトアミノフェン7～15 mg/kgと同等の鎮痛効果がある。第二にイブプロフェン5～10 mg/kgアセトアミノフェン10～15 mg/kgよりも優れた解熱効果を有する。第三にイブプロフェンとアセトアミノフェンは互いに、あるいはプラセボと比較して安全性に相違はない。この論文においてアセトアミノフェンは、イブプロフェンの解熱、鎮痛効果や安全性を検証するための対照薬剤として用いられている。

Howardら⁷⁾は正産期産児44人を対象に、包皮切除2時間前にアセトアミノフェン1回15 mg/kgを6時間ごとに投与される群とプラセボ群に分け、術中の心拍数、呼吸数、啼泣、術後の疼痛を評価した。術中の様子に有意差はなかったが、6時間後の快適スコアはアセトアミノフェン投与群で改善していた。アセトアミノフェンは術中や術後早期の痛みに対して効果がないが、術後しばらく経ってからの疼痛には有効と考えられた。Shahら⁸⁾は正産期産児75人を、踵採血の60～90分前アセトアミノフェン経口投与群とプラセボ群に分け、痛みと啼泣のスコアを比較した。痛みスコアも啼泣スコアも2群間で有意差がなかった。Bremerichら⁹⁾は口蓋形成手術を受ける患者80人(11.4±9.9ヵ月)を4群に分け、アセトアミノフェン10

mg/kg、20 mg/kg、40 mg/kg、プラセボを経直腸投与した。術後早期のオピオイド使用量ほどの群でも有意差がなく、アセトアミノフェンには術後早期のオピオイド使用減少効果はないとされた。投与2時間後の血中濃度はそれぞれ8、13、21μg/mlで、鎮痛効果に十分な血中濃度域に達していなかった。Birminghamら¹⁰⁾は麻酔導入後の小児28人にアセトアミノフェンを10 mg/kg、20 mg/kg、30 mg/kg経直腸投与し、16時間後まで経時的に血中濃度を測定した。ほとんどの患者で有効血中濃度10～20μg/mlに達していなかった。薬物動態学的見地から、経直腸投与の初回用量は1回10～15 mg/kgでは不十分で40 mg/kgが適量だと主張している。

Berdeら¹¹⁾は小児の鎮痛に関する総説で次のように述べている。「小児に推奨される経口投与の用法・用量は1回10～15mg/kg、4時間毎投与である。経直腸投与では吸収が遅れたり一定しなかったりする。初回35～45mg/kgを経直腸投与すれば治療域の血中濃度を得られるがクリアランスは延長する。追加投与量は初回よりも低用量とし、投与間隔は6～8時間とする。早産児では20 mg/kgの経直腸投与で安全な血中濃度を得られる。1日総投与量の上限は経口、経直腸とも小児では100 mg/kg、乳幼児では75 mg/kg、正産期産児と32週以上の早産児では60 mg/kg、28～32週の早産児では40 mg/kgとする。30週の早産児に対する適正な経直腸投与の用法・用量は1回20 mg/kg、12時間毎投与である。乳幼児、小児とも過量投与で肝不全を起こしうる。発熱、脱水、肝疾患、経口摂取不良はいずれもアセトアミノフェンの肝毒性を増す。」

4. 国内の文献情報

小児の発熱にアセトアミノフェンを投与した国内の臨床研究が13件あつた。黒須ら¹²⁾は発熱を主訴に受診した2～12歳の小児44名、のべ77例に対して、アセトアミノフェン細粒を投与し、体重あたりの用量と投与後4時間の解熱効果の関係を調べた。体温が2℃以上低下か、37℃以下に低下した者は66% (51/77)であった。体重あたりの用量別にみると4.8～7.4 mg/kg群では41.9% (13/31)、8.3～10.0 mg/kg群では77.8% (21/27)、10.8～15.6 mg/kg群では89.5% (17/19)であった。低体温が認められた3例はいずれも悪寒や顔面蒼白、チアノーゼなどは認められなかった。木村ら¹³⁾は7ヵ月～20歳までの発熱患者41例にアセトアミノフェン細粒15 mg/kgを1回投与し、その後6時間の体温変化を検討した。1℃以上の体温下降が認められたものが97.6% (40/41)であった。投与後3～4時間で最大約2℃の体温下降が認められ、効果は6時間持続した。5例(12.2%)で35.2～35.8℃の低体温がみられたがいずれもショック症状などなく特別な処置をせずに回復した。市橋ら¹⁴⁾は発熱を呈する3ヵ月から6歳の乳幼児90名を3群に分け、アセトアミノフェンシロップ5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kgを1回投与し、投与後6時間の体温変化を記録した。1℃以上の体温下降または37.5℃未満になった者を有効とするとき、5 mg/kg群では61.5% (16/26)、10 mg/kg群では88.9% (24/27)、15 mg/kg群では100% (28/28)で有効であった。15 mg/kg投与の1名で低体温(34.6℃)が観察されたが無処置で回復した。

一方、鎮痛に関する国内文献は、頭痛治療に関する総説12件、小児の鎮痛薬に関する総説1件、周術期疼痛への応用1件、抜歯後疼痛への応用2件であった。未熟児、新生児への投与については0件だった。小児におけるアセトアミノフェン副作用の症例報告は44件であった。副作用は薬疹(19件)、中毒(14件)、肝障害(8件)、胆管消失症候群、アナフィラキシー(各3件)、過敏性血管炎、無顆粒球症、精神症(各1件)であった。低体温に関する症例報告はなかった。

5. 教科書への標準的治療としての記載状況

Nelson Textbook of Pediatrics¹⁵⁾では発熱に対する治療に関して「アセトアミノフェン 10～15 mg/kg, 4時間毎経口投与では深刻な有害事象は生じないが、長期的に用いると腎障害、大量に投与すると肝障害を生じることがある」と書かれている。効能・効果は「発熱及び軽度から中等度の疼痛」、用法・用量は「乳幼児及び12歳未満の小児には1回10～15 mg/kg, 4～6時間毎, 12歳以上の小児と成人には1回325～650 mg, 4～6時間毎, 経口または経直腸投与。小児では1日に5回を超えないこと。成人では1日4gを超えないこと」と記載されている。鎮痛に対する用法・用量は「経口10～15 mg/kg, 4時間毎; 経直腸20～30 mg/kg, 4時間毎; 経直腸35 mg/kg, 6～8時間毎。1日最大用量: 小児90 mg/kg; 乳児60 mg/kg; 新生児30～45 mg/kg」と示され、「初回は高用量の経直腸投与(術中に30～40 mg/kgを投与, 6時間以上あけて2回目を経口投与)がよいとする意見もあるが, 2回目以降の適切な用量や投与間隔に関する根拠情報は無い。直腸からの吸収は不安定で遅延することがある」と記されている。Osaki's Pediatrics Principles and Practice¹⁶⁾では「アセトアミノフェンを正しい用量で投与する場合には, ほとんど副作用がない。・・・一般に1回10～15 mg/kgを4～6時間あけて投与する。1日の投与回数は5回を超えてはならないとする典拠もある。数日間にわたる過量投与によって急性肝障害が生じることを危惧する報告がある。新生児や乳児期早期には半減期は延長しているので, この年代の患者に対しては解熱薬を注意深く用いるか, あるいは用量を減らす必要がある」と記載されている。Rudolph's Pediatrics¹⁷⁾ではアセトアミノフェン中毒に関して「小児で肝障害を起こしうる投与量は150 mg/kgとされることが多いが, これは成人のデータからの推定値である。単回投与による6歳未満小児のアセトアミノフェン中毒の報告は少ない。乳幼児の中毒量は200～250 mg/kgとする報告もある。小児は成人よりもアセトアミノフェン中毒になりやすいとされるが, その理由は小児のほうが単位体重あたりの肝臓と腎臓が大きく, 効率よく排泄するからと推測されている。小児では最大用量をわずかに上回る量を数時間から数日かけて投与された, あるいは治療量を規定回数以上に反復投与されたことによる亜急性のアセトアミノフェン中毒の報告もある。(中略)アセトアミノフェン中毒が疑われる場合には迅速に治療を開始することが重要である。150 mg/kgまたは7.5 g以上摂取した可能性のある患者は肝障害の危険が高い。内服後1～2時間以内であれば活性炭を投与する。内服後24時間以内であればグルタチオ

ン合成の前駆物質となるN-アセチルシステインの静脈内投与が有効だが, 内服後8時間以内の投与開始が重要である」と書かれている。

新生児学の教科書Avery's Disease of the Newborn¹⁸⁾では「アセトアミノフェンは鎮痛目的にあらゆる年齢層で使用される。早産児ではクリアランスが緩徐なため経口投与では8～12時間毎, また吸収が低下するため経直腸投与では多めの量が推奨される。通常新生児には経口で1回10～15 mg/kg, 6～8時間毎, 乳児には経口で1回10～15 mg/kg, 4～6時間毎。解熱に有効とされる10 mg/kgは, 鎮痛に対しては不十分であるかもしれない。1日最大用量は乳児で75 mg/kg, 在胎32週以上の児では60 mg/kg, 28～32週の早産児では40 mg/kgである。経直腸投与では半減期は延長するが吸収は増加する」と書かれている。巻末の表には「初回投与量は経口24 mg/kg, 経直腸30 mg/kg. 以後それぞれ12 mg/kg, 20 mg/kg. 投与間隔は32週未満の早産児で12時間毎, 32週までの早産児は8時間毎, 正常産児は6時間毎」とある。

米国の新生児・小児薬理学の教科書Neonatal and Pediatric Pharmacology Therapeutic Principles in Practice¹⁹⁾では新生児の用量は「10～15 mg/kg/回, 6～8時間毎, 経口または経直腸, 1日最大用量75 mg/kg。早産児では投与間隔を8～12時間とする」と書かれている。一方, 小児用量は「術前初回用量: 30 mg/kg, 経直腸投与。救急(高用量: アテンディング, フェローのみ処方可): 40 mg/kg, 経直腸投与。一般: 10～15 mg/kg/dose, 経口または経直腸, 必要に応じて4時間毎。1日総量4 gまたは75 mg/kgのいずれか低いほうを超えない。72時間を超えた時点で中止する。発熱の遷延, ウイルス感染, 脱水, 嘔気, 嘔吐は肝障害の危険因子」と書かれている。

わが国の教科書では小児薬物療法ハンドブック²⁰⁾に「通常1回に10 mg/kgを投与する。10 mg/kgの投与量で1℃以上の解熱効果は4時間持続する。投与量を増やす場合には最大で1回に15 mg/kgまでとする。その根拠は15 mg/kgを超えると低体温が出現しやすくなること(15 mg/kg以下でも出現しうる), 15 mg/kgまでの反復投与では致死性肝障害の報告がないことである。投与間隔は4～6時間とし, 1日の投与回数は4回以内とする。5回以上は肝毒性のため投与すべきでない。通常は5日以上連用も好ましくない。(中略)アセトアミノフェンの副作用はほとんどが用量非依存性である。したがって常用量(1回10 mg/kg)でも皮疹がみられる。皮疹は紅斑のことも蕁麻疹のこともあるし, 発熱を伴い, 粘膜疹がみられることもある。まれに好中球減少, 血小板減少, 汎血球減少がみられることもある。低体温もみられることがあるが, インドメサシンやメフェナム酸使用時の低体温とは異なり, 重篤感がない。(中略)中毒量/治療量の比が10～15倍と比較的小さいため, 連続投与では注意が必要である」と記載されている。

わが国の新生児学の教科書や実践書には, 鎮痛を目的としたアセトアミノフェンの使用や用量・用法についての記載はなかった。

6. 学会の見解

1996年に日本小児科学会薬事委員会²¹⁾は「小児に対する解熱剤投与法に関する見解」を報告した。第一に小児用解熱薬の適応範囲が急性上気道炎のみに限定される理由が不明である点、第二に臨床薬理学的な立場からアセトアミノフェンの投与間隔は6時間毎に1日4回もしくは4時間毎に1日6回までは使用可とする方法が一般的だが、わが国では坐剤は1日1回、末・顆粒は1日2回の使用とされ、欧米の一般的見解とは異なる用法が示されている点、が指摘されている。

米国小児科学会²²⁾は小児のアセトアミノフェン中毒について注意を喚起する勧告を出している。「用法・用量が適正であるかぎり、アセトアミノフェンの有効性及び安全性は確立されている。広く小児に使用されるアセトアミノフェンといえども用法・用量が適正でなければ中毒が起こりうる。非特異的な症状のため、アセトアミノフェン中毒の可能性を認識して診断や治療が遅れないように努める必要がある。」過量服薬による小児の肝障害の危険因子には、不適切な用量を投与された10歳未満の小児、過量摂取から症状発現までの時間が長いこと、N-アセチルシステイン投与の遅れ、繰り返す過量摂取、肝障害を起こしうる薬剤との併用、成人用薬剤の小児への使用などが挙げられている。また、誤って過量投与する原因としては、添付文書を読まない、添付文書の内容が理解できない、用量の測定過誤、アセトアミノフェン含有の市販薬の併用、などが挙げられている。

考察

1. わが国の添付文書情報の問題点

アセトアミノフェン製剤として販売されている末、細粒、錠、ドライシロップ、シロップ、坐剤の剤形のうち、添付文書の効能・効果に小児科領域の解熱と記されているのはドライシロップ、シロップ、坐剤のみである。小児用の剤形がすべての病院や調剤薬局で採用されているとはかぎらないので、実際には末や細粒、錠も小児に処方されている。しかし末、細粒、錠の現行の添付文書には小児の用法・用量は明記されていない。

アセトアミノフェン坐剤の添付文書に示されている用量は概ね5～10 mg/kgに相当する。一方20%ドライシロップ、シロップの用量は10～15mg/kgである。つまり坐剤では経口投与に比べて低用量に設定されている。一般に、小児の発熱に対してアセトアミノフェンは1回量10～15 mg/kgで処方され、必要に応じて6～8時間あけて1日3～4回までは再投与してもよいと指導されることが多い。欧米の添付文書や教科書では経直腸、経口投与は同じ用量、もしくは経直腸では経口よりも高用量のことが多い。わが国の坐剤の用量設定は、国内の使用実態とも欧米の標準的な用量とも合致しないといえる。投与回数に関しては、わが国では坐剤は「通常1日1回」、ドライシロップ、シロップは「原則として1日2回まで」の使用とされている。この点についても国内の使用実態とも欧米の添付文書や教科書の記載とも一致しない。

わが国の添付文書によれば、小児への適応は解熱のみに

限定されており、疼痛に対する使用は承認されていない。しかしアセトアミノフェンは鎮痛目的にも用いられ、小児の頭痛、咽頭痛、関節痛、抜歯後・術後の疼痛などに対する使用は欧米とはほぼ同様である。一方、新生児、未熟児の鎮痛を目的とした使用について、少なくとも国内の新生児学の教科書にはアセトアミノフェンに関する記載がなく、国内ではまだ一般的とはいえない。

わが国ではアセトアミノフェンの副作用として、使用上の注意に肝毒性についての記載があるが、アセトアミノフェン過量摂取にともなう中毒に対してN-アセチルシステインが有効であることは記載されていない。

2. 有効性の総合評価

2002年のコクランレビュー¹⁾ではアセトアミノフェンが物理的な方法と比較して解熱効果が高いとする十分なエビデンスはないと評価された。レビュー対象の12試験のうち9試験では、アセトアミノフェンはプラセボまたは物理的な方法と比較して、投与後6時間以内に有意な解熱効果があることが示されている。残り3つの臨床試験ではアセトアミノフェンの効果はプラセボや物理的な方法と比較して有意差がないと結論づけられている。Kramerら²³⁾はウイルス感染による発熱患者を対象に症状の持続期間を、Doranら²⁴⁾は水痘患者が痂皮化または治癒するまでの期間を、Brandtsら²⁵⁾は熱帯熱マリア患者の発熱がなくなるまでの期間をそれぞれ比較検討している。これらは原疾患の症状消失または治癒までの期間を指標としており、アセトアミノフェンによる短期的な解熱効果を評価していない。解熱薬の使用目的は、有病期間の短縮ではなく、発熱にともなう不快な症状の軽減であるから、前の9試験の結果をもとにアセトアミノフェンの短期的な解熱効果については有効と評価できる。近年、アセトアミノフェンは臨床試験において、他薬剤の解熱効果を検証するための対照薬剤として用いられている。アセトアミノフェンの解熱効果は確立されたものと認識されていることがうかがわれる。

アセトアミノフェンの小児の鎮痛に対する有効性を検証した臨床試験は多くない。咽頭痛や片頭痛に対する有効性を示す論文がある一方で、術後の疼痛に対する有効性については肯定する論文と否定する論文が混在している。アセトアミノフェンの鎮痛効果は痛みの原因や強さによって一定しないが、概ね軽度から中等度の痛みに対してアセトアミノフェンは有効と考えてよい。

3. 安全性の総合評価

国内外の文献では、アセトアミノフェンの副作用が小児において成人と比べて特に重篤あるいは頻度が高いとする記載はなかった。国内論文では低体温が懸念される傾向があるが、国内の臨床研究で報告された低体温症例はいずれも自然に回復しており、少なくとも重篤な副作用とは考えられない。

過量投与によって危惧すべき肝障害は致死的なことがあるため、肝障害を引きやすくする併用薬剤（カルバマゼピン、フェニバルビタール、フェニトイン、プリミドン、リファンピシンなど）や病態（絶食・低栄養状態・摂食障害などによるグルタチオン欠乏、アルコール大量摂取、脱水など）については十分に注意喚起する必要がある。過量投与にともなう肝

障害の軽減等にN-アセチルシステインの投与が有効であることも添付文書に記載するべきである。

現行の添付文書の使用上の注意欄には「低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児に対する使用経験がなく、安全性は確立していない」との記載がある。低出生体重児、新生児、3ヵ月未満の乳児に対する鎮痛目的のアセトアミノフェン使用に関しては、海外の教科書や文献には記載があるが、国内の教科書や文献には記載がなかった。国内においては使用経験が少ないようである。

4. 用法・用量の妥当性

1回用量は、欧米各国の添付文書情報や教科書の記載では1回10～15mg/kgとするものが多い。ただし海外の教科書では発熱と鎮痛に対する用量を分けて、鎮痛に対する1回用量を多めに記載しているものもある。手術や救急の場での鎮痛目的に用いる高用量が示されているが、それらは経験のある医師に限られる例外的な扱いとなっている教科書もある¹⁹⁾。解熱のための用量は、鎮痛に対しては不十分であるとする意見もある¹⁰⁾。しかしNelsonの教科書¹⁵⁾では「初回高用量投与を推奨する意見もあるが、2回目以降の適切な用量や投与間隔に関する根拠情報がない」という書きかたになっている。各文献を総合的に評価すると、現時点では解熱と鎮痛を分けて、あるいは経口薬と坐剤を分けて用量を設定するに足る十分なエビデンスがあるとは言い難い。したがって、解熱、鎮痛にかかわらず一般的には「1回10～15 mg/kgを4～6時間毎に経口または経直腸投与」として妥当と判断する。しかし鎮痛目的の経直腸投与では用量が不十分かもしれない。

フランスとドイツでは1日最大用量60 mg/kg（ドイツでは坐剤で50 mg/kg）が推奨されている。海外の教科書や論文においては60 mg/kgを超える1日最大用量の記載もあるが、それらの数値は一定していない。亜急性のアセトアミノフェン中毒の報告のなかには60 mg/kgをわずかに上回る量を数時間から数日かけて投与されたケースもあることから、安全性を考慮すると1日最大用量60 mg/kgとするのが適切と考えられる。ドイツの添付文書では坐剤の1日最大用量が50 mg/kgとされているが、海外の教科書や文献では経直腸投与の1回用量は経口投与と同量か、それよりも多く設定されており、1日最大用量は経口、経直腸投与で同じように示されている。小児薬物療法ハンドブック²⁰⁾では、肝毒性があることを理由に、投与回数を1日4回までと制限する記載がある。しかし1回15 mg/kg、1日4回投与であれば1日総量60 mg/kgとなり妥当であるが、1回10 mg/kgで上限1日4回では十分な解熱が得られないかもしれない。海外での教科書には「5回を超えない」との記載が散見される。国内での使用経験や使用実態を勘案して1日最大用量60 mg/kgと設定するのが妥当と考え、1日最大5回投与まで許容されると判断した。

結語

現時点での国内外の根拠情報に基づき、わが国の小児医療に必要と考えられるアセトアミノフェンの処方等に関する概要は以下の5点に集約される。

- 1) 効能・効果を「小児科領域における解熱及び鎮痛」とする。
- 2) 用法・用量は「通常乳児、幼児及び小児にアセトアミノフェンとして体重1kgあたり1回10～15 mgを使用する。使用間隔は4～6時間以上とし、1日総量として60 mg/kgを限度とする。ただし成人の用量を超えない」とする。
- 3) 上記の効能・効果及び用法・用量が、小児に使用される可能性のあるすべてのアセトアミノフェン製剤の添付文書に適切に反映されることが望ましい。
- 4) 国内では、低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。
- 5) 添付文書の使用上の注意に、アセトアミノフェン過量投与に対する使用薬剤アセチルシステインについて情報提供されることが望ましい。

付記

本研究は厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究」）の分担研究として行われた。「アセトアミノフェンの小児科領域における解熱及び鎮痛」に関する報告書は平成18年12月12日の第3回小児薬物療法検討会議で承認された。平成19年4月にアセトアミノフェン製剤をもつ会社21社は独立行政法人医薬品医療機器総合機構に医薬品製造承認事項一部変更申請書を提出し、同年9月28日にアセトアミノフェンを有効成分とする医薬品（21社、56品目）の小児への効能と用量の追加が厚生労働省により承認された。

謝辞

報告書作成にあたりご指導を賜りました国立成育医療センターの中村秀文先生、土田尚先生に深謝いたします。

文献

- 1) Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; 2. Art No.: CD003676
- 2) Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997; 48: 102-107.
- 3) Shachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53:593-601.
- 4) Bertin L, Pons G, d'Athis, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, et al. Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr* 1991;

- 119: 811-814.
- 5) Thomas M, Del Mal C, Glasziou P. How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? *Br J Gen Pract* 2000; 50: 817-820.
 - 6) Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever. a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 521-526.
 - 7) Howard CR, Howard FM. Acetaminophen analgesia in neonatal circumcision: The effect on pain. *Pediatrics* 1994; 93: 641-646.
 - 8) Shah V, Taddio A, Ohlsson A. Randomized controlled trial of paracetamol for heel prick pain in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: F209-211.
 - 9) Bremerich DH, Neidhart G, Heimann K, Kessler P, Behne M. Prophylactically-administered rectal acetaminophen does not reduce postoperative opioid requirements in infants and small children undergoing elective cleft palate repair. *Anesth Analg* 2001; 92: 970-12.
 - 10) Birmingham PK, Tobin MJ, Henthorn TK, Fisher DM, Berkelhamer MC, Smith FA, et al. Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children: an old drug with new recommendations. *Anesthesiology* 1997; 87: 244-252.
 - 11) Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002; 347: 1094-1103.
 - 12) 黒須義宇, 内山浩志, 植草忠, 前川喜平. 小児の発熱に対するカロナール細粒の使用経験. 基礎と臨床 1984; 18: 3157-3163.
 - 13) 木村昭彦, 久保田薫, 栗谷典量, 田中信夫, 小野栄一郎, 山下文雄. 小児に対するアセトアミノフェン細粒の解熱効果. 小児科 1986; 27: 241-245.
 - 14) 市橋治雄, 長谷川典子, 渡辺言夫, 他. アセトアミノフェンシロップ AP134 の小児急性上気道炎に対する臨床評価—封筒法による至適用量の検討—. 小児科診療 1993; 56: 1640-1649.
 - 15) Bursch B, Zeltzer LK. Pediatric Pain Management.; Powell KR: Fever.; Gal P, Reed MD: Medications.; Rodgers, Jr GC, Matyunas NJ: Poisonings: Drugs, Chemicals, and Plants. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (ed.): *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th edition. Elsevier Science, Philadelphia, 2004: pp.358-366, 839-841, 2432-2502, 2366-2367.
 - 16) Lorin MI. Pathogenesis of fever and its treatment. In: McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis CD, Jones MD Jr, (ed.): *Oski's Pediatrics Principles and Practice* 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006: pp.916-918.
 - 17) Tenenbein M. Toxic Ingestions and Exposures. In: Rudolph CD, Rudolph AM (ed.): *Rudolph's Pediatrics*, 21st edition. McGraw-Hill, New York, 2003: pp.360.
 - 18) DiMaggio TJ and Gibbons MAE. Neonatal Pain Management in the 21th Century. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (ed.): *Avery's Disease of the Newborn* 8th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005: pp.438-446.
 - 19) Lulic-Botica M, Biglin K, Aranda JV. Drug Formulary for the Newborn.; Manzi SF, Arnold A, Patterson A: Pediatric Drug Dormulary. In: Yaffe SJ, Aranda JV (ed.): *Neonatal and Pediatric Pharmacology. Therapeutic Principles in Practice* 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005: pp.861, 890.
 - 20) 吉田一郎. 解熱薬. In: 吉田一郎: *小児薬物療法ハンドブック*. 中外医学社, 東京, 2001: pp.198-206.
 - 21) Lloyd-Thomas AR. Modern concepts of paediatric analgesia. *Pharmacology & Therapeutics* 1999; 83: 1-20.
 - 22) American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs: Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics* 2001; 108: 1020-1024.
 - 23) Kramer MS, Naimark LE, Roberts-Brauer R, McDougall A, Léduc DG. Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. *Lancet* 1991; 337: 591-594.
 - 24) Doran TF, De Angelis C, Baumgardner RA, Mellits ED. Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? *J Pediatr* 1989; 114: 1045-1048.
 - 25) Brandts CH, Ndjave M, Graninger M. Effect of paracetamol on parasite clearance time in *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet* 1997; 350: 704-709.

小児科各分科会での off-label drug 承認への戦略 ～小児薬物療法検討会検討候補薬の選出と報告書作成進捗状況（リウマチ領域）～

森 雅亮
横浜市立大学小児科

Strategy for the Approval of Off-label Drugs at Pediatric Subcommittee
— from Pediatric Rheumatology Association of Japan —

Masaaki Mori
Department of Pediatrics, Yokohama City University

要旨

これまで、本邦では小児リウマチ分野の治療薬としては、ブレドニゾロンしか承認が取得されていない。小児リウマチ学会では、平成13年度から厚生労働科学研究費補助金「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」（旧大西班）に参画させて頂き、平成14年度には「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」、15年度には「小児リウマチ性疾患全般におけるシクロホスファミドの適応外使用」の承認に向けた申請基礎資料を作成し、平成17年度には厚生労働省小児薬物療法検討会検討会に候補薬として上記2品目が選出され、現在、各々の薬剤の本学会における使用実態調査を行い、適応外使用の承認を目指している。

特に、MTXは若年性特発性関節炎に対する治療の中核を担う薬剤であり、ランダム化比較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いる。また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は殆どない。以上のように、MTXは治療上必須の治療薬であり、これまでの検討で有効性、安全性について十分な合意が得られている。

1. はじめに

小児リウマチ学会では、平成12年度厚生労働科学研究費補助金「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」において、小児期発症リウマチ性疾患に属する各疾患の頻度を調査するとともに、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。平成13年度から厚生労働科学研究費補助金「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」（旧大西班）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、「医療上の重要性」、「現時点での認識」を詳細に検討し本邦での承認に向けてデータを収集した。平成14年度には「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」、15年度には「小児リウマチ性疾患全般におけるシクロホスファミドの適応外使用」の承認に向けた申請基礎資料を作成した。平成16年度には厚生労働省小

児薬物療法検討会検討会に上記品目を含む5品目の関係資料を纏め提出したところ、平成17年度には候補薬として上記2品目が選出された。現在は、改めて提出した関係資料を整備するとともに、各々の薬剤の本学会における使用実態調査を行い、適応外使用の承認を目指している。

特に、MTXは若年性特発性関節炎 (JIA) に対する治療の中核を担う薬剤であり、ランダム化比較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いる。MTXは週1回の少量パルス療法として投与され、ランダム化比較試験で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いる。また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は殆どない。本剤は全国調査で有効率が76%と高く治療上必須の治療薬であることが実証されており、有効性、安全性について十分な合意が得られている薬剤といえる。以上の事実に加えて、MTXは小児リウマチ学会からの最優先候補薬であり、小児薬物療法検討会検討会議報告書案も作成完成が間近なことから、ここではMTXの小児薬物療法検討会検討会議への報告書作成の進捗状況を中心に述べる。

2. JIAにおけるMTXの必要性和本邦での現状

海外においては、米国で1980年代末から小児の関節炎を対象としたMTXの広範な臨床試験が行われ、これまでステロイド薬でのみ治療効果がえられたJIA患児に対し、数週間関節炎抑制効果が得られ副作用も軽微であったと報告されたことより、既に小児の慢性関節炎に対する治療薬として承認されている¹⁾。また欧州においては各国の承認状況は異なるものの、次々とJIAに対するMTX療法が承認された経緯がある。

本邦でも成人に対しては、1988年に関節リウマチ治療における世界的標準薬として使用されていたMTXが未承認薬として使用されていた実態が憂慮され、1993年から国内臨床試験が開始された²⁾。この結果、1999年3月12日に従来抗悪性腫瘍治療薬として使用されていたMTX2.5mg製剤とは区別した形で、関節リウマチ治療専用薬としてMTX2mg製剤が厚生省（当時）の承認を受け、一般に医療機関の保険診療にて使用が可能となった。このことにより、多くの患者の関節腫

表1 MTXの承認状況

<p>1. 国外（米国，欧州）での承認状況</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人での承認：有 ・1988年10月米国，1992年8月英国 計26ヶ国（米，独，英，等） ・小児での承認：有 <p>2. 本邦での承認状況</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人での承認：有，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抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合） ・小児での承認：無 <p>3. 承認されている疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・乾癬，急性白血病，慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎）
--

表2 関節型JIAの治療

<ul style="list-style-type: none"> ・第一段階：NSAIDs 単独〔診断確定まで〕（1～2%） ・第二段階：MTXを中心とした治療〔基本的治療〕（約73%） ・第三段階：生物学的製剤（残り約25%） <ul style="list-style-type: none"> - 抗TNF療法 <ul style="list-style-type: none"> ①TNFαR（エタネルセプト） ②抗TNFα抗体（インフリキシマブ） - 抗IL-6療法（抗IL-6R抗体）

脹・疼痛を著しく軽減し，関節炎の伸展を抑制するのに十分に役立ったことは疑う余地がない。

しかしながら，JIAに対しては成人領域で関節リウマチ治療の専用薬として承認を得たMTX2mg製剤においても，添付文書上には「小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）」と記載されており，MTX2mg製剤の使用は正式には認可されていない（表1）。このため，一般臨床医がJIA患者の治療にあたっている施設においては，MTXが未承認であることから製薬企業等からの適正な使用情報を得る機会が少なく，従来のステロイドとNSAIDによる治療が継続されているのが現状であり，成人における恩恵との格差が大きくなっている。実際，小児リウマチ専門施設でMTXを本症の治療に導入以来，これらの対後遺症療法の必要性が減少してきていることから，早期にMTXを用いた積極的な治療へ移行する事は必要のない医療費の抑制にも資していると考えられる。

また，最近の重要な問題として，JIAに対する生物学的製剤がすでに欧米では承認され，臨床に供されてMTX以上に関節炎を劇的に改善する事が報告されており³⁻⁵⁾，わが国においても一部の生物学的製剤の臨床試験が終了し承認申請が行われている。これらの生物学的製剤の効果，特に関節破壊に対する効果を最大にするにはMTXの併用が必要とのエビデンスが示されている。しかし，これら薬剤の問題点は医療費が高額になってしまうことから，医療経済学的な検討により，使用することによる患者の社会貢献における費用対効果，その他の医療費に与える影響等トータルコストは軽減する事ができる場合もあるとの結果を得て承認されている。その前提として従来の治療法で十分な効果が得られない場合との制限がついているが，従来の治療の中心となるものがMTXによる治療であり，わが国でMTXが承認されないまま生物学的製剤が臨床に供された場合，生物学的製剤が極めて安易に使用されることとなり，医療費における影響が多大なものとなる事は想像するに易く，この意味で適正な医療を行う上で必要な薬剤であると考えられる。

3. 関節型JIA治療の実際⁶⁻⁸⁾

関節型JIAの治療の実際を表2に示す。臨床所見，関節所見，検査所見から診断確定するまで1～2週間は要するが，この間，第一段階の治療薬として非ステロイド抗炎症薬が用いられる。鎮痛効果が得られることが多く，一部の例では関節炎そのものも鎮静化するが，多くの例ではCRPや赤沈値など炎症マーカーの鎮静化はできない。

そこで，炎症マーカー陽性が持続する症例では，鎮痛に成功しても炎症が持続していると考えらるべきであり，第二段階のMTX療法を開始する。MTXは，著しい効果と，その効果に対しわずかな副作用しか認めないことから，非ステロイド抗炎症薬で炎症を抑制できない例に対し選択される薬剤である^{9,10)}。成人に比べ小児では腎からの排泄が早いなど特有の薬物動態をとることから，欧米では本症の治療として小児例において10～15mg/m²/週を週1回・皮下注または内服する方法が採用されている¹¹⁾。わが国では，成人の使用量の上限が8mg/週であり²⁾，小児では10mg/m²/週（約0.3mg/kg）⁷⁾の内服が最適と考えられ，内服の方法は一週間に1日，朝1回，あるいは12時間あけて分2とする。MTXは関節型JIAの中核的治療法であるが，米国ではさらにヒドロキシクロロキンを，英国ではスルファサラジンを用い，遅効性薬剤であるMTXの作用を補完している¹²⁾。MTXの効果発現までには少なくとも8週間程度の期間が必要であることも認識すべき点でもある。主要施設へのアンケート調査によると，約73%の例がMTX併用療法により寛解に入り，その継続使用は1～3年が25%，3年以上が61%に及んでおり，約80%が長期使用に充分対応できていた。主たる副作用としては，骨髄抑制，肝線維症，肺線維症が挙げられる。しかし肝線維症は週ごとの投与方法では認めることは少ないが，患者背景に栄養障害，ウイルス性肝炎，糖尿病，肥満などと，肝線維症併発の危険因子となるといわれている。またMTXによる肺臓炎は，小児ではきわめてまれであることが，長期の多数例の検討から明らかになっている^{6,7)}。

小児期の慢性関節炎は，前述のように第一段階ではNSAIDsを，第二段階でMTX療法を用いることにより，少なくとも70～75%の患児が寛解に入る時代になった。しかし依然として25～30%の患児は第三段階の治療を必要としており，これらの不応例が抗TNF製剤をはじめとした生物学的製剤の適応となることが認識されつつある。

表3 MTX の必要性、薬用量、有用性および安全性

- ・関節型 JIA に対する治療は、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用いられるが、その中核を担う薬剤が MTX である。
- ・5～8mg/週の少量パルス療法が有効。
- ・MTX はランダム化比較試験で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いる。
- ・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は殆どない。
- ・エビデンスレベルにおいても十分な同意が得られている。

表4 小児リウマチ領域での MTX 適応外使用申請への働きかけ

医薬品の類型

「小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので、保険で査定される可能性が比較的高い等の問題があるもの」

= 適応外使用



厚生労働省の小児薬物療法根拠情報収集事業に即して、エビデンス評価、重篤度、医療上の有用性を加味して、報告書案を作成し、小児薬物検討会議に提出。

4. 文献上のエビデンスに基づいて

コクランレビューでは、JIA 患者を対象とした下記の2試験 (165 症例) について評価が行われた¹³⁾。レビューの結果、MTX 投与によりプラセボと比較して関節可動域、疼痛関節数、腫脹関節数、医師の評価、親の評価において改善が認められ、MTX による治療により障害の度合を最低限臨床的な意味をもつ (>20%) 改善を得る事ができると評価された。

最初の MTX の多施設二重盲検ランダム化比較試験は 1992 年 Giannini らにより報告されている¹⁾。JRA (若年性関節リウマチ: juvenile rheumatoid arthritis, 以前の JIA の呼称) 127 例 (平均年齢; 10.1 年, 平均罹病期間; 5.1 年) を A 群 46 例: MTX 10mg/m²/週投与, B 群 40 例: MTX 5mg/m²/週投与, C 群 41 例: プラセボ群に分けて 6ヶ月毎週投与の二重盲検試験を行った。プレドニゾン (10mg/日以下) と 2 剤の非ステロイド性抗炎症薬の使用は認められた。有効性評価は 114 例で行い、A 群では 63% に改善がみられ、B 群 32%, C 群 36% に比し有意であった (p = 0.013)。また A 群では運動時疼痛関節数 (-11.0 対 -7.1), 疼痛重症度スコア (-19 対 -11.5), 制限運動関節数 (-5.4 対 -0.7), 赤沈値 (-19.0mm/h 対 -6mm/h) で C 群に比し、ベースラインからの有意な減少がみられた。A 群 6 例 (13%), B 群 8 例 (20%) に副作用が認められた。胃腸障害, 口内炎, 頭痛, 腹痛, めまいなどが主で重篤でなかったが, A 群 2 例, B 群 1 例が副作用のため治療を中止した。MTX 10mg/m²/週投与は治療抵抗性の JRA に対し効果的な治療法であり, 少なくとも短期的には安全な治療法であると述べている。

次に, 43 例の進展型小関節炎 (EOA), 45 例の全身型関節炎の基準を満たす 16 歳未満の JIA 患児を対象に, 多施設プラセボ対照二重盲検ランダム化比較クロスオーバー試験が行われた¹⁴⁾。EOA 43 例, 全身型関節炎 45 例が登録され, MTX, プラセボは 15mg/m²を週 1 回経口投与で開始し, 2ヵ月後に 20mg/m²まで漸増した。結果, EOA 群では主要 5 パラメータのうち 3 パラメータ (赤沈値, 疾患活動性の医師の総合評価と疾患活動性の親の総合評価) で有意な改善がみられ, 一次改善基準において有意な全般的改善が得られた。全身型関節炎群では 5 パラメータのうち 2 パラメータ (疾患活動性の医師の総合評価と疾患活動性の親の総合評価) で有

意な改善がみられたのみで, MTX, プラセボ療法中の全体的特性スコアに有意差はみられなかった。しかし, EOA 群と全身型関節炎との間で治療効果に有意差はみられず, 両疾患群のデータを総合すると MTX 療法による有意な臨床的改善が示された (p = 0.006)。以上, 短期試験において MTX 15～20mg/m²の週 1 回経口投与は EOA 及び全身型 JIA に対して有効であった。

上記以外にも, 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本剤の記載も多数存在する。

5. 考察

MTX は JIA 関節型の基本的治療の中核を担っており, 臨床症状および血液検査所見の改善のみでなく, 放射線学的な改善をもたらすことが実証されている¹⁵⁾。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は殆どない。本剤はすでに, 米仏独を含めた欧米諸国 (1987 年 8 月フィンランドが最初。米国 1988 年 10 月, 計 26 ヶ国) で, 成人での承認とともに, 小児での承認も存在し, 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本剤の記載も枚挙にいとまがない。また, 欧米の臨床試験において有効性に加えて安全性についても既存の治療法・予防法と比較して明らかに優れており, 本邦ではすでに JIA には広範に使用されている事実も存在する。対象とする年齢の小児の PK データも存在しており, 二重盲検等の対照薬を用いた比較試験やその他の主たる試験, 副反応および症例報告も報告検討されており, 安全性のエビデンスも確立されている (表 3)。

以上, MTX は治療上必須の治療薬であり, これまでの検討で有効性, 安全性について十分な合意が得られたと考えており, 可及的速やかな承認が望まれている。現在, JIA に対する本邦での適応外承認を取得するべく厚労省に働きかけており, 小児薬物療法検討会議への報告書案も完成間近な状態まで漕ぎ着けた (表 4)。加えて, 小児リウマチ学会では, 「JIA の初期治療の手引き」を一般医向けの治療ガイドライン案として早期確立を目指しており, ここでも MTX の位置づけを強調している。また, 現在は, 改めて提出した関係資

料を整備するとともに、各々の薬剤の本学会における使用実態調査を行い、適応外使用の承認を目指している。

6. 結語

MTXの小児薬物療法検討会検討会議への報告書作成の進捗状況を述べたが、本剤は今日のJIA治療の根本をなす重要な薬剤であることは揺ぎない事実である。有効性および安全性の評価もこれまでのエビデンスに加えて、今回の使用実態調査でも確認された(結果未発表)。今後難治性JIAに対して生物学的製剤の投与が広く考慮されるようになることが予想され、その対象症例として「MTX不応性」のJIA症例がその適応となる可能性が示唆されている。この意味からも、小児リウマチ領域では本剤の認可が現段階での最優先課題なのである。

文献

- 1) Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U. S. A. -U. S. S. R. double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1043-1049.
- 2) 柏崎禎夫, 市川陽一, 菅原幸子, 他. 慢性関節リウマチに対する L-377 (メトトレキサートカプセル) の至適投与量検討試験. *炎症* 1996 ; 16 : 437-458.
- 3) Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 1552-1563.
- 4) Lovell D, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile RA. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 763-769.
- 5) Nishimoto N, Kishimoto T, Yoshizaki K. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2000 ; 59 : 21-27.
- 6) Harrington J. Developmental issues in adolescence and the impact of rheumatic disease. In "Adolescent Rheumatology", eds. Isenberg DA and Miller JJ. Martin Dunitz, London, 2000 ; pp21-34.
- 7) Cassidy JT, Petty RE. Chronic arthritis, Poly arthritis, Oligoarthritis, Systemic arthritis. In "Textbook of Pediatric Rheumatology 5th", eds. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM and Linsley CB, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005 ; pp. 206-303.
- 8) 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.
- 9) Giannini EH, Cassidy JT. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis : do the benefits outweigh the risk? *Drug Saf* 1993 ; 9 : 325-339.
- 10) Wallace CA, Bleyer WA, Sherry DD, Salmonson KL, Wedgwood RJ. Toxicity and serum levels of methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989 ; 32 : 677-681.
- 11) Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2003 ; 88 : 197-200.
- 12) Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N, Alekseev L. Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile arthritis: results of the USA-USSR double-blind placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 1269-1276.
- 13) Takken T. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Accession Number 00075320-100000000-02171 External Accession Number CD003129).
- 14) 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.
- 15) Cassidy JT. Outcomes research in the therapeutic use of methotrexate in children with chronic peripheral arthritis. *J Pediatr* 1998 ; 133 : 179-180.

シンポジウムⅢ

- ・ 医師主導型治験の現状
座長 牧本 敦・土田 尚
- ・ 新生児領域における取り組み
～新生児における医師主導治験（新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタール）～
河田 興・他
- ・ 血液腫瘍領域の取り組み ～塩酸イリノテカン第Ⅰ-Ⅱ相臨床試験～
牧本 敦
- ・ IRB と臨床試験部の活動
荒川 義弘
- ・ 医師主導治験と補償問題
辻 純一郎

シンポジウムⅢ

医師主導型治験の現状

牧本 敦¹⁾, 土田 尚²⁾

1) 国立がんセンター中央病院 小児科 2) 国立成育医療センター 総合診療部

Current Status of Investigator-Initiating Registration-Directed Clinical Trials

Atsushi Makimoto¹⁾, Tsuchida Nao²⁾

1) National Cancer Center Hospital, Division of Pediatric Oncology

2) National Center for Childhood Health and Development, Division of General Practice

平成15年の薬事法改正により、医師が自ら治験をする者として実施する「医師主導治験」が法的に実施可能となり、これまで経済的な採算の問題から製薬企業による治験が行われてこなかった小児医療分野の医薬品開発を進める一手段として定着しつつあります。治験にかかる予算の問題は、治験推進研究事業という枠組みの中で、日本医師会治験促進センターがスポンサーとして機能していますが、実際に運営する医師、医療機関の側には問題は山積しているのが現状です。

本シンポジウムでは、小児領域の医師主導治験を実際に行っている臨床医2名、香川大学附属病院総合周産期母子医療センターの河田興先生と国立がんセンター中央病院の牧本敦（座長兼任）が、それぞれ新生児領域と血液腫瘍領域における取り組みについて発表の後、東京大学附属病院臨床試験部において、医師主導治験に対する機関審査委員会（IRB）の整備と臨床試験部内での治験支援体制を構築された荒川義弘先生にそれらの活動について具体的な報告をいただきました。また、最後に、医師主導治験において未だ議論となる補償の問題について、J&T instituteの辻純一郎先生に解説をいただきました。

これらの知見を通じて、これから新たに医師主導治験に携わろうとする医師や協力者の皆様の疑問や不安が少しでも軽減し、医師主導治験による医薬品開発が積極的に進められ、ひいては難病に苦しむ子ども達のための多くの小児用医薬品が、1日でも早く我が国の市場に出回るようになることを心から願っています。

新生児領域における取り組み

～新生児における医師主導治験（新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタール）～

河田 興¹⁾, 大久保賢介²⁾, 伊藤 進²⁾

1) 香川大学医学部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

Implementation of Investigator Initiated Clinical Trial in Neonatal Field

(A Phase III, Efficacy and Safety Study of Phenobarbital Sodium Injection in Newborns with Neonatal Convulsion)

Kou Kawada¹⁾, Kensuke Okubo²⁾, Susumu Itoh²⁾

1) Department of Maternal and Perinatal Center, Faculty of Medicine, Kagawa University

2) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kagawa University

はじめに

静注用フェノバルビタールにおける医師主導治験について、日本医師会治験促進センターの平成16年度からの採択課題として治験の調整・管理に関する研究が進行している。医薬品医療機器総合機構との優先対面助言相談（平成17年3月23日）を終え、作成した治験実施計画書を元に多施設共同試験を計画した。治験計画は実施可能性を考慮し、対象症例を30例として、約1年強の研究期間を設定した。治験のデザインについては非対照、非盲検、多施設共同臨床試験として臨床的診断の新生児けいれんにおいてフェノバルビタール20mg/kgを5-10分かけて静注し、初回投与終了後30分における新生児けいれんの消失を主要評価項目に設定し、初回投与終了後2時間のフェノバルビタール血中濃度を測定し安全性、有効性に関する検討を行う。公募し選定された8施設（大阪府立母子保健総合医療センター、香川大学医学部附属病院、神奈川県立こども医療センター、熊本市立熊本市市民病院、国立成育医療センター、昭和大学病院、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）において、「静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性に関する研究」（治験実施計画書番号：JNR-NP）についてIRBが審議し、治験計画書を提出（平成17年9月13日）し、治験が開始され約1年が経過した。今回の医師主導治験を終了した際にはこの臨床成績結果を使用して、製薬企業は申請予定である。

目的

新生児領域における医師主導治験の実施過程の問題点について提示し、新生児適応外医薬品の解決を探る。

方法

1. 新生児医療の主な治療対象である超低出生体重児で一般的に使用される薬剤を平成18年に香川大学医学部附属病院で出生した在胎期間25週、出生体重422gの新生児について新生児期（日齢0-日齢28）における使用薬剤をリストし、2005年7月の添付文書上の適応症及び用法・用量の記載を「2006 日本医薬品集 Drugs in Japan（じほう）」において調査し、適応外使用の実態を調査した。

2. 新生児で主に使用する主な薬剤を「新生児室・NICUで使う薬剤ノート（第1版・メディカ出版）」からすべてリストし、それらの薬剤について2005年7月添付文書上の用法・用量の記載について「2006 日本医薬品集 Drugs in Japan（じほう）」において調査し、適応外使用の実態を調査した。
3. 静注用フェノバルビタール医師主導治験実施中の副作用報告の事例を提示した。

結果

1. 超低出生体重児で一般的に使用される薬剤を表1にリストした。このうち適応症に新生児疾患として記載があるものが、1. サーファクテン、2. インダシン静注用、3. ビクシリンS、4. 硫酸アミカシン、5. プレアミンP、でそれぞれの適応症が 1. 呼吸窮迫症候群、2. 未熟児の動脈管開存症、3. 新生児の細菌感染予防、4. 敗血症、肺炎など、5. 新生児などの低蛋白症など、であった。ケイツーN、ワコビタール坐剤については適切な適応症がないものの、新生児における用法・用量の記載があった。

表1 超低出生体重児で一般的に使用される薬剤例

(在胎25週 日齢28まで)

新生児の用法用量記載あり	新生児の用法用量記載なし
サーファクテン	カルチコール
インダシン静注用	カコージン
ケイツーN ×	ドブトレックス
ビクシリンS	ヘパリン
硫酸アミカシン	ベニロン-I
ワコビタール坐剤 ×	フィプロガミンP
プレアミンP	プロジフ
	メイロン
	ソルコーテフ
	ソービタ
	25%アルブミン
	ラシックス
	ピペラシリン

× 新生児の適応症なし

表2 添付文書に新生児の用法・用量の記載がある薬剤

注射用硫酸アミカシン	(硫酸アミカシン)
塩酸バンコマイシン点滴静注用(塩酸バンコマイシン)	
パルクス	(アルプロスタジル)
インダシン静注用	(インドメタシンナトリウム)
ジゴシン	(ジゴキシン)
サーファクテン	(肺サーファクタント)
ケイツー	(メネテレン)
アルファロール	(アルファカルシドール)
プレアミンP	(小児用総合アミノ酸製剤)
アプニション	(アミノフィリン)

(「新生児室・NICUで使う薬剤ノート(第一版)」から
「2006 日本医薬品集 Drugs in Japan (じほう)」で確認)

2. 「新生児室・NICUで使う薬剤ノート」からリストした159薬剤において、添付文書上で新生児の用法・用量の記載を認めたものが表2に示す10剤であった。

3. 有害事象報告

事例 出生体重1144g, 在胎期間33週1日の男児。合併症として新生児高ビリルビン血症, 未熟児動脈管開存症, 呼吸窮迫症候群, 貧血, 細菌感染症, 脳室拡大を認めた。日齢2-12に感染症に対し塩酸バンコマイシン投与し, それに伴い血清クレアチニンが上昇した。日齢4に新生児けいれん(微細発作)を発症し, 治験薬を投与開始した。日齢4-11 治験薬を一日1回投与した。日齢6及び日齢7に未熟児動脈管開存症に対し, インドメタシンを投与したが動脈管は閉鎖せず, 日齢13 動脈管結紮術を施行した。同日, 有害事象として(入院期間の延長を考え), 当該施設の治験責任医師及び治験管理室室長から治験調整医師へ連絡があった。各治験実施施設の責任医師8名からFAXサーバを使用して, 有害事象の内容確認と合意「因果関係のない有害事象」を日齢14-17で得た。有害事象報告の用紙はA4で17枚, 記載併用薬は23剤であった。

考案

新生児医療や新生児けいれんが緊急性を有する医療であることは周知の事実である。緊急性を有する医療において治験の実施は現行法の規定では極めて困難で, 表3に示す救命状況下の救命的治験の要件に基づいて実施されている治験は知りうる範囲では現在まで存在しない。実際には救急状況下において従前治療法として幾ばくかの効果のある治療は存在するため, 要件4の「現在における治療では十分な効果のないこと」が新生児領域を含む多くの緊急時(救急状況下)の治験を大きく阻害している。このような社会的治験背景の結果として, 現在まで表1, 表2に示すごとく新生児医療における薬剤は間違いなく適応外使用のオンパレードである。

また, 日常使用する薬剤がほとんどすべて適応外使用である実態以上に, 適応外使用が薬剤と適応症の組み合わせであることを考慮すると, 新生児適応外使用の調査として他の適応症の有無(例えばフェノバルビタールにおける「鎮静

表3 救命状況下における救命的治験(省令GCP 第55条)

1. 被験者に緊急かつ明白な生命の危険が生じていること
2. 現在における治療方法では十分な効果が期待できないこと
3. 被験薬を使用することにより被験者の生命の危険が回避できる可能性が十分であると認められること
4. 予測される被験者に対する不利益が必要最小限度であること
5. 代諾者と直ちに連絡をとることが出来ないこと

表4 新生児(小児)適応外使用医薬品の解決のための方策

治験(企業)
公知に基づく申請(104号通知)
医師主導治験
小児薬物根拠情報収集事業
未承認薬使用問題検討会儀

(平成18年現在)

や「黄疸」に対する酵素誘導)の確認がさらに必要である。ある薬剤に対し適応症が一つあればいいのかといえは, 否である。そうすると, その集計は一層困難である。従って, 今回の調査においては新生児における用法・用量の記載の有無を薬剤の適応の有無として検証した。

既に, これら適応外使用の問題点については広くアピールされている^{1~8)}が, 現在の時点で具体的な解決方法については, 表4に挙げる方法しかない。これらの方法の中で極めて標準的な方法が(主に企業)治験の実施である。

今回は実際の医師主導治験実施中における, 治験実施上の難関である副作用報告について報告した。今回の事例では「どの時点で有害事象報告を実施するのが適切か」といった副作用報告の実施の困難さについて医師主導治験の具体例を提示して, 新生児領域での(企業治験を含む)治験実施上の問題を提示した。さらに在胎25週で出生した重症新生児における多数の薬剤使用例をみても, 何が合併症であるか, 何が有害事象で, 何が副作用であるかの線引きは, 同じ被験者で次々と生ずる病態のなかでの区別は決して容易ではない。さらに, 単純に治験薬の効果の観察をすることの難しさを物語っている。我々が実施している医師主導治験のメリットはこの様な種々の判断が企業モニターの手を介することなく, 新生児医療現場での豊富な臨床経験を持った治験責任医師が主体となって副作用報告を実施する点にある。しかし, そういった治験担当医師たちの副作用報告を含む書類作成能力は規制当局が治験実施中に要求する水準には充分でなく, 治験管理室の治験経験豊富な治験コーディネーター(CRC)達の実質的な作業なしには医師主導治験も企業による治験も決して成立しない。また, 今回使用した日本医師会治験促進センターが開発したFAXサーバによる副作用報告

の仕組みは医師たちで実施するためのハードルを下げる点で有用である。

現実的には、有害事象の取扱いのより現実的な規制の変更を希望する。重症新生児で合併する疾患は数多い。数々の合併症が発生するために表1にリストしたように多くの薬剤が併用される。この児で治験を開始したならば、少なくともこれらの薬剤全ての使用期間、使用量を症例報告書に記載し、副作用報告にも記載しなければならない。実際、そのような書類に記載したところで、このリストされた薬剤が有害事象や治験薬にどのように影響するのかなど誰も判断できないであろう。

現在の副作用報告にもとめられる有害事象のうち、何をどう報告すべきかには多くの問題点を含有している。この現行制度の副作用報告の目的として、「治験中に発生する治験薬における重篤な副作用について監視すること」が目的でありながら、多数の情報を拾い上げただけで、その情報の取捨選択無しには、充分な監視は不可能でノイズばかり収集することは避けられない。現在の副作用報告では、因果関係についてあるいは重症度、時間経過における発症機転など、重症新生児で合併する疾患及び状態、経過、検査データ、併用薬のほとんどすべてを報告しなければいけない。さらに、企業で実施する治験であるならば、企業モニターが介在し、モニターが判断出来ないことで、モニターからは全ての情報提出を施設へ要求されるであろう。また、そのような形で副作用報告として医薬品医療機器総合機構に情報が上げられても、現場の経験が豊富でなければ、情報整理とその判断は一層困難である。このような現状では、新生児における重症児を対象とする治験実施にはなかなか踏み出せない。治験環境の整備の中では「副作用報告」は重要項目である。

新生児領域の治験を実施する際に、このような副作用報告を含む患者に向き合わない事務的作業を、現場医療者においては誰が実際に実施できるであろうか。少なくとも自ら治験を実施するもの（治験責任医師）においては極めてハードルが高いことは自明である。医療従事者でない企業担当者も情報選択は不可能で、情報の全部を報告するしか方法がない。実際に報告を受ける医薬品医療機器総合機構においても、情報の軽重の鑑みられていない情報の取捨選択は現実的ではなく不合理である。

さらに、治験実施中は海外文献の副作用報告が求められるが、本治験実施中も海外文献のサーベイランスは続けられたが、フェノバルビタールのような既に市場に出て40年以上経過している古い薬であったため、新たな海外文献での副作用報告はほとんど発生しなかった。実際上は、新たな未知の有害事象の情報発生が限定された安全性情報が少ないことが見込まれたものしか、容易には治験（特に医師主導治験）は実施できない。

終わりに

新生児領域における適応外使用解決のために実施されている医師主導治験での具体例を提示して、問題を提起した。この様な活動を通じて、よりよい薬剤や医療を新生児・小児や社会に提供できるようになることを切に願う。

文献

- 1) 日本小児科学会薬事委員会（委員長 大西鐘壽）. 小児薬物療法の実態調査；日本小児科学会薬事委員会委員と前委員長に対するアンケート調査. 日本小児臨床薬理学会雑誌 1996；9：95-100.
- 2) 大西鐘壽. 資料. 日本小児臨床薬理学会雑誌 1997；10：114-123.
- 3) Drug therapy committee of the Japan pediatric society. Survey of the current state of pediatric drug use in Japan. *Pediatr Int* 200；42：109-113.
- 4) 大西鐘壽. 資料4. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2001；14：129-134.
- 5) 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.
- 6) 大西鐘壽. 周産期医療における薬物療法のあり方. *周産期医学（増刊号）* 2003；33：10-22.
- 7) 中野眞汎. 小児用製剤の現状と開発への期待. *日本小児科学会雑誌* 2006；110：1066-1072.
- 8) 土田尚. 日本小児臨床薬理学会が目指すもの. *日本小児科学会雑誌* 2007；111：959-966.

血液腫瘍領域の取り組み ～塩酸イリノテカン第I・II相臨床試験～

牧本 敦

国立がんセンター中央病院 小児科

An Investigator-Initiated Registration-Directed Clinical Trial in Pediatric Hematology/ Oncology
-Phase I-II Trial of Irinotecan Hydrochloride for Refractory Pediatric Solid Tumors-

Atsushi Makimoto

National Cancer Center Hospital, Division of Pediatric Oncology

要旨

難治性小児悪性固形腫瘍に対して、有望な薬剤と考えられる塩酸イリノテカンの第I-II相臨床試験を医師主導治験として実施している。治験実施上の困難は、治験準備のそれに勝るとも劣らないものがあり、稀少疾患であるが故に特に症例登録の遅れが問題となった。現在は、第I相部分が終了して推奨用量が決定され、第II相部分に症例登録を継続中である。当該治験の結果の如何に関わらず、当該治験薬の開発は継続する必要がある、将来の方策を含めて検討中である。

緒言

脳腫瘍と悪性リンパ腫を除く小児悪性固形腫瘍（小児固形がん）は、小円形細胞肉腫（神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫ファミリー、網膜芽腫など）およびその他の肉腫（腎芽腫、肝芽腫、骨肉腫、滑膜肉腫、平滑筋肉腫など）に分類される。これらの小児固形がんの新規発生患者は年間1200人余りと推定されるが¹⁾、現在、これらの約70%が長期生存を達成できると考えられており²⁾、実際に新薬の治験の対象となる再発・難治群は、日本全国でも多く見積もって年間300～400人であると予想される。このような稀少疾患の治療開発は、製薬企業にとって経済的に不採算であることはいうまでもなく、小児固形がんの分野では、その治療に不可欠な標準治療薬剤ですら効能を持たないままに放置されてきた。

この標準治療薬剤の適応外使用問題は、2004年から始まった「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」のエビデンス収集活動によって、大部分が効能取得の承認を得ることとなった³⁾。しかしながら、圧倒的な治療開発能力を誇る米国においてすら依然臨床試験の段階にある薬剤の場合は、このエビデンス収集の手法で解決することはできず、小児固形がんに対する効能の拡大のためには、製薬企業に不採算である治験の実施を請願するか、改正薬事法に則った医師主導治験を自ら実施するか、の二者択一しかない。小児用薬剤の開発を促進するための政策が少しずつ動き始めているとはいえ、依然、製薬企業のインセンティブが不足する現状では企業主導の治験は望むべくもないため、稀少かつ多忙な小児

がん専門医が、年間300-400人しか発生しない稀少患者を対象に、明らかに実施困難な医師主導治験を推進している。

CPT-11は、抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンから合成された水溶性誘導体であり、I型トポイソメラーゼを阻害することによって抗腫瘍活性を示す癌化学療法剤である。CPT-11は、株式会社ヤクルト本社ならびに第一製薬株式会社の共同開発により1994年1月に非小細胞肺癌、小細胞肺癌、子宮頸癌および卵巣癌の適応症で製造承認された。1995年9月には胃癌、結腸・直腸癌、有棘細胞癌、乳癌および悪性リンパ腫の適応症が効能追加承認されたが、小児悪性固形腫瘍に対する効能は承認されていない。

動物実験のデータとしては、金子ら⁴⁾、小室ら⁵⁾が、神経芽腫などに対して、また上井ら⁶⁾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。米国・欧州において、小児固形がんに対するCPT-11の承認は得られていないが、各国で多数の臨床試験が行われており^{7,8)}、小児悪性固形腫瘍に対する使用経験は十分に蓄積されつつある。

これら海外臨床試験の結果を受け、我が国においても、適応外使用として実際の使用経験が蓄積されていった⁹⁾。我が国の使用実態についての明らかな資料はないが、当該医師主導治験の計画段階において、協力施設14施設での使用実態を調査したところ、CPT-11は全42例に使用され、うち、当該治験に適格であると考えられる症例は28例、初発例が10例、上皮性腫瘍と胚細胞性腫瘍が4例であった。

対象と方法

2002年、当時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〔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、CPT-11の医師主導治験を企画し、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、以降、表1のような準備活動を行って医師主導治験を開始するに至った。

当該治験の概要を以下に示す。

表1 治験開始までの経緯

2002年4月	: 治験薬提供者への打診, 治験計画立案
2003年6月	: 改正新GCP施行
2003年12月	: 医薬品機構(当時)へ治験事前相談
2004年3月	: 医薬品機構(当時)へ治験対面相談
2004年7月	: 改正新GCP運用マニュアル施行
2004年9月	: 日医治験推進研究事業への採択内定
2004年11月	: 治験参加施設・CROの募集
2004年12月	: 治験参加施設・CROの決定
2005年7月	: IRB申請(国立がんセンター)
2005年8月	: IRB承認(国立がんセンター)

1. 治験の目的

1-1 主要目的

(1) 第I相試験における主要目的

再発または進行性の小児悪性固形腫瘍患者に対するCPT-11の最大耐用量(maximum tolerated dose; MTD), 用量規制毒性(dose-limiting toxicity; DLT)を推定し, 推奨用量を決定する。

(2) 第II相試験における主要目的

第I相試験部分を含めた奏効率を算定し, さらに有害事象の頻度・程度より推奨用量の妥当性について検討する。

1-2 副次目的

- (1) CPT-11による有害事象の頻度および程度, 治験薬との因果関係, 回復性, 用量相関性について評価する。
- (2) Progression free survivalおよび生存期間について評価する。
- (3) 各用量レベルにおけるCPT-11の投薬強度(dose-intensity)について検討する。
- (4) 小児悪性固形腫瘍患者におけるCPT-11の薬物動態について検討する。

2. 治験のデザイン

(1) 中央登録制による多施設共同試験

(2) 単群の非比較オープン第I-II相試験: 成人の承認用量を開始用量とした確認的I相増量試験によって推奨投与量を決定し(1レベル3~6症例で評価), 引き続き, 決定された推奨用量を用いて有効性および安全性評価のための第II相試験を施行する。

3. 対象

3-1 対象疾患

小円形細胞肉腫(神経芽腫, 横紋筋肉腫, ユーイング肉腫ファミリー, 網膜芽腫など)およびその他の肉腫(腎芽腫, 肝芽腫, 骨肉腫, 滑膜肉腫, 平滑筋肉腫など)の診断が確定しており, かつ, 他の有効な治療法のない症例。ただし, 悪性リンパ腫例は含まない。

3-2 選択基準

(1) 初発時に, 組織学的または細胞学的に上記疾患の確定

診断が得られている症例

- (2) 登録時, 2歳以上18歳未満の症例
- (3) 標準的な化学療法による再発・再燃例もしくは不応例, または毒性等の理由により標準的な化学療法が継続不可能な症例
- (4) 計測可能な腫瘍病変(RECISTにおける標的病変)がある症例(登録前21日以内)
- (5) 登録時に先行する化学療法, 放射線治療等の最終治療日から28日間以上経過している症例
- (6) 少なくとも3カ月以上生存が可能と予測される症例
- (7) Performance status (Karnofsky/Lansky)が50ポイント以上の症例
- (8) 主要臓器に高度の機能障害のない症例

4. 投与量および投与スケジュール

4-1 第I相試験の治療計画

(1) 開始用量と投与スケジュール:

CPT-11: 1時間点滴静注, days 1, 2, 3およびdays 8, 9, 10

1コースを21日間とし(2コース目はdays 22, 23, 24およびdays 29, 30, 31), 「プロトコール治療中止基準」に抵触しない限り, 最長8コースまで投与を繰り返す。

(2) 増量のレベル(割愛)

3例において1コース目にDLTが発現した薬剤投与レベルをMTDとし, MTDより一段下の薬剤投与レベルを推奨用量とする。レベル5まで増量してもMTDに至らなかった場合, 有効例(症例判定委員会判定)が見られればレベル5を推奨用量とする。

4-2 第II相試験の治療計画

第I相試験により決定された推奨用量にて, 第I相試験と同様の投与スケジュールにて投与を行う。

4-3 プロトコール治療中止基準

- (1) PDまたは臨床的に明らかな病態悪化が認められた場合
- (2) 不可逆的な臓器障害(高度な神経障害, 重症腸管麻痺を含む)が発現した場合
- (3) 2週間延期しても次コースの投与が開始できない場合
- (4) 治験薬をレベル0から減量する必要が生じた場合
- (5) 被験者または代諾者が投与中止を希望した場合
- (6) 被験者が死亡した場合
- (7) 何らかの理由により治験責任医師/治験分担医師または治験調整医師が投与の継続を困難と判断した場合
- (8) その他, 登録後に理由を問わず治療が開始できなかったり, プロトコール違反が判明したり, 不適格が判明した場合など

4-4 プロトコール治療完了基準

「プロトコール治療中止基準」に該当せず, 8コースの治療を完了した場合には治験薬の投与を終了する。

4-5 観察期間

観察期間は原則として投与前から最終コース投与開始日の3週間までとする。ただし, 治験薬との因果関係が否定できない有害事象(脱毛を除く)が認められた場合は, 症状あ

るいは検査値が回復するまで経過の追跡を行う。また、腫瘍病変は原則としてPDとなるまで観察を実施する。なお、観察期間終了前に次の(1)～(3)に該当した場合は、その時点で観察を打ち切ることとする。

- (1) 後治療を開始した場合
- (2) 転院等により以後の観察が不可能となった場合
- (3) 被験者または代諾者が観察・検査の実施を拒否し、代諾者が同意を撤回した場合

5. 評価基準

【有効性】Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)

【安全性】Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0

6. 薬物動態解析

(1) 目的:

- 1) 血漿中のCPT-11および各代謝物と投与量の関係について検討する
- 2) 3日間の反復投与による蓄積性の有無について検討する
- 3) 患者背景や安全性・有効性データと薬物動態の関連について、探索的に検討する
- 4) 可能であれば、年齢による層別解析を実施する

(2) 採血ポイント: 割愛

(3) 測定物質: 血漿中のCPT-11未変化体, 代謝物SN-38, SN-38グルクロン酸結合体, APC

(4) 測定パラメータ: C_{max} , T_{max} , AUC_{0-24} , $T_{1/2}$, $AUC_{0-\infty}$

7. 目標症例数

30例

8. 治験実施期間

平成17年7月～平成21年3月(症例集積期間2年9ヵ月, 追跡期間1年)

結果

治験開始後の進捗は、表2に示す通りである。第I相部分は、平成19年9月、第11症例に用量規制毒性(MTD)が出現し、効果安全性評価委員会でMTDと確認された時点で終了となった。その後推奨用量が決定され、第II相部分を開始、現在に至っている。また、日本医師会治験促進センターとの協議により、進捗と研究予算とのバランスの上で、症例集積期間を平成20年3月までに区切る事が決定された。

考察

治験準備の困難さについては、既に報告した通り¹⁰⁾であるので、本稿では治験遂行上の最大の問題であった症例登録について考察する。治験開始当初は順調に症例登録が進

表2 治験開始後の経緯

2005年11月	: 治験開始届
2006年1月	: 第1症例登録
2007年8月	: 第11症例が登録
2007年9月	: 第1回の症例判定委員会(画像の中央校閲) : 効果・安全性評価委員会により第I相終了
2007年10月	: 推奨用量の決定および第II相の開始
2007年12月	: 日本医師会治験促進センターとの協議の上、 症例登録期間を2008年3月までに変更
2008年1月	: 第II相に2症例が登録、治験継続中

んだが、その後、しばらく症例登録が行われない時期があった。平成20年1月時点では、登録期間の終了を間近に控え、1症例でも多くの登録が行われるよう尽力中であるが、目標症例数には至らない事は確実で、治験薬提供者による承認申請を促しうる最低ラインの確保を目指している。当該治験の結果が承認申請に至るか否かによって、小児血液腫瘍領域の治療開発の未来が大きく左右される事を考えると、責任の重さを再度実感するところである。

稀少疾患を対象とし、さらに、参加医療機関数も少ないという条件では、症例登録の遅れはやむを得ないと考える向きもある。しかしながら、治験実施期間の延長はモニタリング等の費用増加に直接影響するため、今後、同様の医師主導治験を実施するには大きな問題となる。この問題を解決するためには、参加医療機関の質および数の検討やそのモチベーションの維持、さらには参加医療機関以外の協力医療機関による適格患者の紹介など、様々な社会的条件を整える必要がある。このためには、全国の医療機関に対する啓発や教育が不可欠であると考え、日本小児がん学会での学会発表やホームページ上の呼びかけ、小児がん臨床研究グループの研究会での呼びかけ等を積極的に行ったが、十分な効果は得られなかった。また、治験遂行上、治験計画における問題が浮かび上がる事もしばしばであった。具体的には治験への参加を考慮した患者であっても、いくつかの選択基準を満たせなかったり、除外基準に抵触したりして登録が行われなかった例が多かった。また、治験計画時には当該治験薬単剤で十分な効果が得られるものと期待して、セカンドライン治療としての開発設定であったものが、ここ数年の新たなエビデンスの蓄積によって、サードライン治療と見なされるに至った事が、症例登録に微妙な影響を及ぼした事も否定できない。このようなことから、治験実施計画書の作成段階から様々な医学的諸条件を細かく考慮する必要があることも学んだ。

当該治験により、塩酸イリノテカンの小児悪性固形腫瘍に対する適応拡大が実現するかどうかは、今後の動向にかかっているが、いずれにせよ小児血液腫瘍領域に必要な薬剤であることには変わりはなく、当該治験終了後も開発を継続していく必要がある。この方法については、治験薬提供者や日

本医師会治験促進センターと継続的な協議を行って、方向性を探索していきたいと考えている。

文献

- 1) 国立成育医療センターホームページ「平成16年度小児慢性特定疾患治療研究事業での全国の登録人数—悪性新生物の詳細—」<http://www.nch.go.jp/policy/shouumann16/shouumann16.htm>
- 2) Smith MA, Ries LAG. Childhood cancer: Incidence, survival, and mortality. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principle and practice of Pediatric Oncology 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, 2002: 1-12.
- 3) 牧本 敦, 陳 基明, 永利義久. 小児科分野の抗がん剤併用療法への適応拡大. 月刊薬事 2005;47:1150-1160.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Furman WL, Stewart CF, Poquette, CA, et al. Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to phase I trial in children. J Clin Oncol 1999; 17: 1815-1824.
- 8) Cosetti M, Wexler LH, Calleja E, et al. Irinotecan for pediatric solid tumors: The Memorial Sloan-Kettering experience. J Pediatr Hematol Oncol 2002;24:101-105.
- 9) 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.
- 10) 牧本 敦. 治験計画と運営について. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2006; 19: 44-45.

IRB と臨床試験部の活動

荒川 義弘

東京大学医学部附属病院臨床試験部

Activities of IRB and Clinical Research Center at Tokyo University Hospital

Yoshihiro Arakawa

Clinical Research Center, The University of Tokyo Hospital

医師主導の治験の制度は、企業が不採算等で臨床開発を行わない場合やいわゆるトランスレーショナルリサーチにおいて重要な位置づけとなる。しかし、臨床試験を医師主導治験として実施するには、薬事行政上要求される膨大な業務を実施する必要がある。また、ノウハウ、人材や資金も十分とはいえない。医療機関においても、業務分担、各種手順書の整備、研究費の取り扱い、健康被害の補償の取り決め、治験審査委員会への申請・報告等多くのことを整備・実施する必要がある。また、医師主導治験では、責任医師が企業主導の治験すら経験していないことが多い。したがって、各医療機関の臨床試験支援部門の支援は必須である。

医師主導の治験では、各医療機関での審査承認の後、治験届を厚労省に提出することになっており、倫理性・科学性の担保において治験審査委員会（IRB）の果たす役割が従来以上に期待される。また、モニタリング報告書や監査報告書も審査対象となるなど品質管理の審査も課せられている。

しかし、品質管理・品質保証の責任は基本的に自ら治験を実施する者にあるため、彼らに対する教育がもっとも重要な課題であり、倫理に関する講習会や臨床試験方法論のセミナーが研究者の養成には欠かせない。

東大病院では、手順書等の整備を行うとともに、各治験の責任医師決定後は申請に向けての関係者の打ち合わせを行い、作業分担を決めて進めている。そこでは、IRB事務局とCRCの支援が重要な役割を果たしている。医師主導治験ではCRCや治験事務局のスタッフがプロトコルや手順書等の作成に係わることができ、治験での経験と職能を活かすことができる。このことは、単にスタッフのキャリアアップだけでなく、質の高い自主臨床試験の実施支援にも大いに役立っている。

今後は、臨床研究者の養成、ノウハウの継承およびより効率良い医師主導の治験の実施体制の確立が課題と思われる。

医師主導治験と補償問題

辻 純一郎

J&T Institute Ltd. 昭和大学医学部第二薬理学教室

Compensation Issues Concerning Investigator-Initiated Clinical Trials

Junichiro Tsuji

2nd Department of Pharmacology, Showa University, School of Medicine

第33回日本小児臨床薬理学会では、「医師主導治験と補償問題」のテーマでお話した。本稿では講演内容に若干の補足を加え医師主導治験における補償問題について私見を述べることとする。

はじめに：治験活性化の視点

わが国における治験の空洞化問題の根底には、国民皆保険下の治験をどう進めるかとの視点が不可欠なのに、この視点を忘れ、グランドデザイン不在なまま局所対応に終始してきたことに最大の問題がある。筆者は機会ある毎に、治験活性化のための4つの提案をしている。第一に、CRF (Case Report Form) 等の書式や契約書の標準化の推進が必要である。第二に治験中核病院の指定とそこへの治験医師、CRCなどのスタッフ、被験者を含めた資源の集約化が必要である。第三に、EDC (Electronic Data Capture) をはじめとするIT (Information and Communication Technology) の促進である。第四が、本格的な中央IRB (Institutional Review Board) 制度の導入である¹⁾。

インフォームドコンセントに基づく自己決定権ルールは、エビデンスが一応確立した一般診療にあつてはその妥当性もある。しかし、これからエビデンスを創るという治験や臨床研究にあつては、その治験や臨床研究がきちんとしたIRBにより科学的妥当性・倫理的妥当性及び医学的妥当性を審査され、そこをパスしたもののみが実施されるべきであり、そうでなければ、このルールはその拠って立つ支持基盤を失うことになる²⁾。

現状では様々な問題があり、IRBがその本来の機能を発揮しているとは言い難い状況にあることは周知の事実である。上記4つの筆者提案のうち、中央IRB制度の導入を除いては、GOサインが出たことは大きな前進ではあるが、基本的事項は独立・中央IRBで、個別事情は施設設置のIRB (クリニックの治験の場合は地区医師会設置のIRBによる審査) による審査、という2段階審査による中央IRB制度の導入が残された最大の課題である³⁾。

GCP省令の最大の制定目的は「被験者保護」及び「データの信頼性の確保」である。被験者からそっぽを向かれては治験や臨床研究は成り立たない。賠償責任や補償責任の速やかな履行やプライバシー保護は何よりも大事である⁴⁾。

1. 補償責任と賠償責任

中央薬事審議会 GCP 答申 (以下「答申 GCP」という) 3-14は「治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合には、過失によるものか否かを問わず、被験者の損失は適切に補償されなければならない」と無過失責任 (補償責任) 制度の創設を提言した。

補償責任とは、適法行為に係る損失補てんの問題であり、社会的救済の意味合いが強い。補償責任は、賠償責任が違法性を前提とする責任である点で異なる。また、賠償責任の場合、同じ健康被害であっても被害者の社会的地位や収入等により、賠償額には個人差があるが、補償責任の場合、その補償額は、一律・定額が大原則である点でも異なる⁵⁾。

治験における因果関係の認定は困難な作業である。治験や臨床研究との因果関係が無ければ、それは単なる偶発事象であり賠償責任も補償責任も生じない。市販薬の因果関係の認定に用いられるアルゴリズム法は治験の場合、多くのケースで「因果関係を否定できない」となってしまう現実的ではない。筆者は、医学、薬学の専門家による討議法による判定を推奨している。揉めた場合に備え、判定に至った討議録の備蓄が必要である⁶⁾。

答申 GCP2-29は、副作用について「投与量にかかわらず、投与された治験薬に対するあらゆる有害で意図しない反応、すなわち、当該治験薬と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を指す」としている。治験依頼者の一部には因果関係の判定を急ぐあまりか、下線部分を飛ばし読みしている向きがある。未知の副作用の場合、遡って補償することでよい。

一部に誤解があるが、補償責任は、治験中の健康被害であれば (治験依頼者側が) すべて責任を負うという絶対責任ではない。

2. 医法研“補償のガイドライン”及び“新治験保険”

新 GCP 省令施行後、「補償責任とは何か、明確にして欲しい」「補償責任履行確保措置としての保険を商品化して欲しい (保険が無いので GCP 違反状態にある)」「各社ばらばらの対応では現場が混乱するので補償ルールを示して欲しい」といった現場の強い要請を受け、医薬品企業法務研究

会（略称「医法研」製薬企業の法務担当者による研究団体）内に特別研究部会（筆者部会長）を立ち上げ、検討の結果、平成11年3月に公表したのが医法研補償のガイドラインである⁷⁾。

ガイドラインの策定作業と併行して、日本製薬工業協会医薬品評価部会や医療現場、患者側弁護士との意見のすり合わせや損害保険会社への説得を行い、損保ジャパンや三井住友海上、東京海上日動火災、日本バーリンガーインゲルハイムなどの大手損害保険会社から順次開発・商品化されたのが新治験保険である⁸⁾。

新治験保険は、治験依頼者側の賠償責任に加え、医法研補償のガイドラインをベースに補償責任をカバーする内容となっている。

医法研補償のガイドラインの概要は以下の通りである⁹⁾。

1) 健康人を対象とする治験

- ① 医療費は全額、治験依頼者の負担とする（経費処理）
- ② 入院を必要とする程度以上の健康被害にあつては医療手当てを支払う（経費処理）
- ③ 政府労災に準じて補償金を支払う（保険付保。休業補償制度あり）
- ④ 死亡案件にあつては、政府労災に準じて死亡補償金、葬祭料を支払う（保険付保）

2) 患者を対象とする治験

- ① 医療費は健康保険等からの給付金を除く被験者の自己負担額を、治験依頼者から後に償還する（経費処理）
- ② 入院を必要とする程度以上の健康被害にあつては医療手当てを支払う（経費処理）
- ③ 医薬品副作用被害救済制度にいう後遺障害1級及び2級の健康被害にあつては、医薬品副作用被害救済制度に準じて補償金を支払う（保険付保。一過性の健康被害には補償なし。休業補償制度なし）
- ④ 死亡案件にあつては、医薬品副作用被害救済制度に準じて死亡補償金、葬祭料を支払う（保険付保）

3) 抗がん剤の治験

抗がん剤の補償については、医法研のガイドライン策定時には、政治的折衝ごとに忙殺され、検討する時間が無かった。その後、抗がん剤治験で補償問題が大きな問題となり、医法研「訟務問題研究部会」の合宿で、法務担当者に抗がん剤開発担当者、医療関係者を交え検討した、結果、以下の対応とすることとした。

- ① 予期しない副作用被害についてののみ補償する
- ② 医療費は健康保険等からの給付金を除く被験者の自己負担額を、治験依頼者から後に償還する（経費処理）
- ③ 入院を必要とする程度以上の健康被害にあつては医療手当てを支払う（経費処理）
- ④ 医薬品副作用被害救済制度にいう後遺障害1級及び2級の健康被害にあつては、医薬品副作用被害救済制度に準じて補償金を支払う（保険付保。一過性の健康被害には補償なし。休業補償制度なし）
- ⑤ 死亡案件にあつては、補償金の支払いでなく見舞金（20～30万円）を支払う（保険付保も可；拙稿「補償・賠償

と個人情報保護法対応の実務Q&Aじほう」33頁参照）

3. 医師主導治験と補償責任履行確保措置としての保険

GCP 症例15条の9は「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の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかねばならない」とし、補償責任履行確保措置を求める。これを受ける形で開発されたのが日本医師会の「医師主導の治験保険（賠償責任保険・補償条項）」である。医師主導の治験保険の概要は以下の通りである¹⁰⁾。

- ・ 保険契約者：社団法人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・治験実施医療機関及び社団法人日本医師会
- ・ てん補限度額：1治験薬につき1名1億円、保険期間中10億円
- ・ 補償保険金額：てん補限度額の内枠とする
- ・ 免責：なし
- ・ 保険期間：治験毎に設定（ex. 治験届け提出～治験終了予定日から1年後）
- ・ 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
- ・ 主たる免責内容：
 - ① 上記①のケースでは → 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。従って、医師賠償責任保険への加入が必須条件となる。
 - ② 上記②のケースでは → 治験との因果関係が否定されるもの（補償責任は絶対責任ではないので当然である）。医療施設の用法に伴う仕事の遂行に起因する賠償責任。
 - ③ このほか、抗悪性腫瘍剤、血液製剤、免疫抑制剤等による損害、医療費、医療手当ても免責となっている（治験依頼者が付保する新治験保険も同様である）
- ・ 事故報告：本保険の対象になる可能性のある事象の報告は、速やかに日本医師会治験促進センターに届くフローとし、センターより保険会社へ報告することとなっている。製薬会社の治験の場合も、医療費・医療手当ては保険に転嫁しておらず、治験依頼者側の経費処理となっている。日本治験促進センターが推進する治験事業では、医療費、医療手当ては本保険の対象外であり、また研究費からの支弁はできないので治験実施医療機関又は被験者自身の負担となる。

4. 補償責任が問題となる健康被害

賠償責任が問題となる事案は医療過誤のケースと同様である。

GCP省令35条は実施医療機関の要件として、

- ① 十分に臨床観察及び試験検査を行なう設備及び人員を有していること
- ② 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（第一次救急救命措置ができないようでは治験実施医師として失格である）¹¹⁾
- ③ 治験審査委員会が設置されていること（27条但し書きの場合を除く）
- ④ 治験責任医師等、薬剤師、看護師その他治験を適正かつ円滑に行なうために必要な職員が十分に確保されていること、と規定する。

更に、GCP省令42条は、責任医師の要件として、

- ① 治験を適正に行なうことができる十分な教育及び訓練を受け、かつ、十分な臨床経験を有すること
- ② 治験実施計画書、治験薬概要書及び第16条7項に規定する文書に記載された治験薬の適切な使用方法に精通していること
- ③ 治験を行なうに必要な時間的余裕があること、と規定する。

治験における健康被害にあつては、一般の医療過誤事件に比べると、高度の注意義務が課され、その過失認定のハードルは低いと考えてよい。

賠償責任や補償責任が問題となる健康被害の多くは治験薬の重篤な副作用被害である。

一般に、次のような初発症状が見られた場合には重症型薬疹を疑い、専門医による早期診断、早期治療を行うべきである¹²⁾。

- ① 高熱がある（種々の重症型薬疹でしばしば見られる）
- ② 粘膜疹を認める（SJS、TENでは、口唇、口腔内、外陰、肛門などの粘膜部に水泡、びらん、血痂形成が見られる）
- ③ 全身の広範囲にびまん性の発赤がある（TENや紅皮症型薬疹の特徴）
- ④ 水泡形成やNikolsky現象を認める（表皮の傷害が強いことを示す所見。TENの所見）

まとめ：重篤な健康被害防止が第一

GCP省令の最大目的は「被験者保護」及び「データの信頼性確保」である。重篤な健康被害でなければ、補償責任も賠償責任も生じない。

平成18年11月、第一弾として、9疾患の「重篤副作用疾患別対応マニュアル（一般用・医療関係者用の2つがある）」を公表した。

同マニュアルの公表は治験のみならず、一般診療にあつても臨床現場に与えるその影響は大きい。マニュアルは、初発症状発見及びその対応を具体的に記載している¹³⁾。

同対応マニュアルの公表により、マニュアル記載の内容から現実には生じた健康被害の実態（プロトコルや添付文書の記載、医療行為）を引き算すると、過失責任が明らかになる。すなわち、当該重篤な副作用の予見可能性及び結果回避義

務違反あり、の立証が容易になり、損害賠償責任の認定がされやすくなることを意味する。

その影響は、大卒男子、妻と子供2人の死亡ケースの場合、遺族補償金（一律定額）は、生計維持者の場合、2,240万円、非生計維持者の場合、737万円。後遺障害1級の場合、補償金は3,650万円である。これが、賠償金（個人差あり）となると、死亡の場合、センサスによる平均賃金850万円に、17年の就労可能年数に相当するライブニッツ係数11,274をかけ、生活費控除0.7をかけると6,700万円となる。これに、遺族の慰謝料2,800万円が加算され総額は9,500万円となる。更に、高度障害のケースでは、上記に介護料（8000円/日）を平均余命28年に相当するライブニッツ係数14,898の4,400万円が加算され、総額は1億6,800万円となる（後遺障害慰謝料を2,800万円計算）¹⁴⁾。

「重篤副作用疾患別対応マニュアル」の公表は、治験実施計画書や同意説明文書の記載のみならず、これら副作用が予想されるような治験では、事前の綿密な説明会の実施や早期発見早期対応体制の構築責任なども問題となる。

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群：SJS）や中毒性表皮壊死症（Lyell症候群：TEN）が予想される治験を例にとると、原稿のプロトコルの記載「予想される副作用：SJS、TEN」とあり、措置の項も「直ちに投薬を中止し適切な措置を行うこと」とあるのみであり、これでは適切な指示・警告とは言えない。この程度の記載内容では、マニュアル公表後は、補償責任ではなく、治験依頼者及び医療側の賠償責任が問われることになる¹⁵⁾。

文献

- 1) 辻純一郎、「英国 TGN1412 治験事故を被験者保護の視点から考える」臨床評価 2006; 34:135-139. 同「平成17年度治験活性化推進協議会講演録」PHARMSTAGE 2006; 5:1-12.
- 2) 光石忠敬、「臨床研究における対象者の適正選定とインフォームドコンセント原則」人の法と医の倫理, 信山堂 2004;685-688. 辻純一郎、「第6回CRCと臨床試験のあり方を考える会議in大宮シンポジウム7-2 治験審査委員会の現状と中央IRB制度導入の提案」第6回CRCと臨床試験のあり方を考える会議プログラム84頁。IRBの責務については、ロバート・J・アムダー栗原千絵子・斎尾武郎訳「IRBハンドブック」中山書店2003年が詳しい。独立型の中央IRB制度の導入について、筆者らはパブリックコメントを提出した。その詳細は、前掲「英国 TGN1412 治験事故を被験者保護の視点から考える」144-147参照。
- 3) 前掲「英国 TGN1412 治験事故を被験者保護の視点から考える」136頁。IRBの現状と課題については、厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業「治験の実施におけるGCPの運用改善に関する平成16年度総括報告書」、日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会「今後の

- IRBのあり方について(2003年)」、大橋京一、他「セントラルIRBの展望」臨床評価2005;33. 第26回日本臨床薬理学会年会記録シンポジウム12「治験審査委員会の現状と課題」臨床薬理2006; pp. 37.
- 4) 英国における被験者保護の歴史について、前掲「英国TGN1412 治験事故を被験者保護の視点から考える」127-128. J&T 研究会編「治験における補償・賠償の実務 Q&A110」じほう2000.
生命倫理4原則として、よく知られるように、無害原則(nonmaleficence)、善行原則(beneficence)、正義原則(justice)、自律原則(autonomy)が重要である。中でも被験者保護の出発点として有用なのは自律原則である。自律性の尊重は、自由意志に基づく研究への参加、informed consentに基づく研究への参加、被験者のプライバシー及び秘密が保護されること、不利な条件なしに研究への参加を取りやめることができること、を意味する。
- 5) 辻純一郎。「補償と賠償」臨床試験のABC. 日本医師会2006; pp. 202-204. 同「補償と賠償」臨床試験の進め方南江堂2006; 225-229. 被害者救済の法理とその歴史については、前掲「治験に係る補償・賠償の実務 Q&A110」1-21 参照。
- 6) 有害事象発生における補償・賠償の実務について、前掲「治験に係る補償・賠償の実務 Q&A110」3 フローチャート6-37, 112-113. 及び辻純一郎「治験に係る補償・賠償と個人情報保護法対応の実務」じほう2006年16-22 参照. 補償金の支払いが問題となる因果関係の判定には詳細情報が必要である。「治験に係る補償・賠償の実務 Q&A110」に必要書式がCD-ROMとして収録されている。なお、因果関係の立証責任は治験依頼者側が負うが、その立証レベルは証拠の優越でよい(辻純一郎「臨床研究を巡る最新法務事情」). 日本臨床薬理2002; 33: 247-254.
- 7) 医法研補償のガイドラインについては、前掲「治験に係る補償・賠償の実務 Q&A110」139-145. (英訳版146-154), 前掲「治験に係る補償・賠償と個人情報保護法対応の実務」160-166 参照.
- 8) 前掲「治験に係る補償・賠償と個人情報保護法対応の実務」42-48.
- 9) その後「補償額を明示して欲しい」との要請を受け。前掲「治験に係る補償・賠償と個人情報保護法対応の実務」190-191.
新治験保険の商品化に当たっては、損害保険会社には「補償責任先行の英国でものべ41万人に投薬され、補償案件は21件と少ない(前掲「治験に係る補償・賠償の実務 Q&A110」28-29頁参照)こと」「健康被害の多くは賠償案件である」「損害保険会社に多大な利益をもたらしている生産物賠償責任の前提となるのが治験である」などと説得した)。
- 10) 詳細は日本医師会治験促進センターホームページを参照されたい。もともと、補償責任履行確保措置としての保険の商品化は損害保険会社にとって魅力ある保険ではないし、保険の大原則である大数の法則に馴染まない。関係者の多大なる努力の結果、商品化されたものであり、カバー範囲が大きく広がる見込みは薄い。
- 11) ショックによる重篤な健康被害の殆どは初期対応(第一次救急究明措置)に不備があることが多い。これら健康被害は、医療過誤と十分な救急究明を実施機関を選定してしまった医療側と治験依頼者側双方の過失責任が競合する案件である。英国でも、ショック事故は賠償案件として処理しており、補償の事例は無い。
- 12) 早川和人「薬疹」有害事象の診断学デジタルプレス社2003; pp. 108.
医薬品・医療機器機構のホームページ(www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html)に患者用、医療関係者用の双方を公表している。筆者は、これまで前掲「有害事象の診断学」を愛用していた。
- 13) 前掲「医薬品・医療機器総合機構ホームページ」参照。
- 14) 前掲「治験に係る補償・賠償と個人情報保護法対応の実務 Q&A」190-191.
- 15) 現行の添付文書の記載は、タミフルを見ると【使用上の注意】3. 副作用(1) 重大な副作用.4) として、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)や中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)(頻度不明)の記載がある。そこには「皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)や中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)等の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような情状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと」と記載されている。他社事例を見ても、多くに記載はこれと同様である。皮膚粘膜眼症候群や中毒性表皮壊死症は、重篤副作用疾患別対応マニュアルにあるように、極めて稀な疾患である。見たことも無い医師が殆どであるし、気づいたときには手遅れということが多い。添付文書の記載欄は紙幅の制限もあるので、せめて医薬品・医療機器総合機構の該当ホームページを記載し、「初発症状の兆候、その治療法の詳細については同ホームページを参照されたい」旨の記載を追記すべきであろう。

シンポジウムⅣ

- ・未承認薬使用問題検討会議や小児薬物療法検討会での対応の限界と
試薬や合成医薬品の問題

座長 大橋 靖雄・遠藤 文夫

- ・個人輸入薬の安全管理と対応の試み

Yong Sa Lim

- ・試薬や合成医薬品などの使用実態（未承認薬の現状）

奥山 虎之

- ・アンメット・ニーズ医薬品開発促進とベンチャー育成

塩村 仁・他

シンポジウムⅣ

未承認薬使用問題検討会議や小児薬物療法検討会での 対応の限界と試薬や合成医薬品の問題

大橋 靖雄¹⁾, 遠藤 文夫²⁾

1) 東京大学医学系研究科公共健康医学 2) 熊本大学小児科

Limitation in Action of Present Formal Working Groups for Unapproved/
Pediatric Drugs and Problems of Reagent/Synthetic Drug Uses

Yasuo Ohashi¹⁾, Fumio Endo²⁾

1) School of Public Health, University of Tokyo
2) Kumamoto University Pediatrics Department

本セッションでは、患者数が少なく、かつ小児用であるため製薬会社が申請のための開発を行い難く未承認のまま臨床現場で使用されている薬剤の問題が議論された。

個人輸入の代行業者でありわが国では最大級の実績を有するRHC社のYong Sa Lim氏からは、未承認薬の安定供給と安全管理のために、(サリドマイドを例として)業者・医師・患者さらに行政間で情報共有できるシステムの必要性が提起され、さらに審査期間中あるいは他国で承認されながら日本で未承認の薬剤に対する日本版コンパシオネットユーズのシステムの構築の必要性も提示された。インターネットの普及もあり、制度的(つまり違法の)・倫理的に問題のある個人輸入も増えている現状の中で、製薬会社も「リスクマネジメント」の一環として未承認薬使用の問題を検討していくべきである。

小児の先天性代謝性疾患に対しては、研究用試薬が臨床使用されている実態がある。国立成育医療センターの奥山虎之氏からは、小児疾患における未承認薬と研究用試薬使用実態が報告され、その正式な承認に向けての問題点が議論された。前者に対しては未承認薬使用問題検討会という検討の場があり、海外データのみでの承認事例も現れたが、審査機関の長さや開発企業のインセンティブなど問題点がまだ多いことが指摘された。後者については、正式に議論する場がないこと、よって早急に場を作ることの必要性が訴えられた。

ノーベルファーマの塩村仁氏からは、企業の立場から、日本における「構造的な」問題の指摘とアンメットニーズ医薬品開発振興のための提案がなされ、学会からの働きかけの重要性和コンパシオネットユーズの必要性が述べられた。

合意形成には至っていないもののコンパシオネットユーズに対する制度構築の動きは既にあり、また小児用オーファンドラッグの承認数も増えつつある。小児用未承認薬剤の問題が広く認識され、その対策を産官学が議論する雰囲気になったことは進歩と考えるべきであろう。プライオリティをどう設定するか、開発費用の負担も踏まえ企業のインセンティブをどう確保するか、医師主導治験をどのように活用するか、安全確保も含め承認前の臨床使用のシステムをどのように構築するかが今後の課題となろう。

個人輸入薬の安全管理と対応の試み

Yong Sa Lim
RHC USA Corporation

承認の遅れによる「医薬品ギャップ」には、厚生労働省による未承認薬使用問題検討会議や医師主導治験制度等の有効利用という一つの解決の道筋が示された。一方で治験制度の枠組みに入れない多くの患者は、医師による個人輸入を介した臨床研究・治療で必要な治療薬にアクセスしているという現実がある。

これら医師個人の責任で「未承認薬を人道的に供給・投与」している部分に対しては、「個人輸入の是非」や「個々の医師と患者」のレベルではない健全な議論の場と、欧米とは異なる日本版コンパッショネートユースの必要性が高まりつつある。

RHCでは日本の医師・医療機関での未承認薬使用をサポートしてきた実績から、小児領域をはじめとする医師個人輸入の実態を取り上げ、未承認薬使用時の安全管理に何が求められ、解決策として何が必要かを模索した。

特に未承認薬の供給実績から、その安全使用には下記4点、

- ① 薬剤品質を担保と迅速な供給
- ② 輸入当事者（医師）の手続きサポート
- ③ 安全供給・使用・投与のシステム・制度
- ④ 提供者（海外製薬メーカー）の未承認薬に対するリスクマネジメント

が不可欠な要素であるといえる。

これらのインフラに関し、「医薬品ギャップとニーズの実態把握」「情報の共有化、及びトレーサビリティと質の担保」「薬剤使用実態把握と患者モニタリング」等のRHCが取組む実例とともに、インフラ構築への試みを示し、「日本版コンパッショネートユース」を検討する上での議論に必要な一助を提示する。

試薬や合成医薬品などの使用実態（未承認薬の現状）

奥山 虎之

国立成育医療センター 遺伝診療科

Present Status of Unapproved Drugs for Ultra-orphan Diseases in Japan

Torayuki Okuyama

Department of Clinical Laboratory Medicine, National Center for Child Health and Development

薬事法上の承認を受けていない「未承認薬」には、海外で承認・使用されているが国内に製剤がない医薬品と、研究用試薬を転用している医薬品がある。海外で承認されているが国内患者数が極端に少なく治験を行うことが困難である、などの理由で、開発が進まない薬剤は、未承認薬使用問題検討会議において検討される。これまで、ライソゾーム病の酵素製剤である、ラロニダーゼ（ムコ多糖症Ⅰ型）、ガルサルファーゼ（ムコ多糖症Ⅳ型）、アグルコシダーゼアルファ（糖原病Ⅱ型）、イゾロサルフェース（ムコ多糖症Ⅱ型）のほか、フェニル酪酸（尿素サイクル異常症）、ニチシノン（遺伝性高チロシン血症Ⅰ型）、ジアゾキサイド（低血糖症）などが検討された。ラロニダーゼでは、欧米での治験データのみでの新薬承認申請を認め、審査期間中に安全性確認試験を行うことにより承認までの時間短縮を図った結果、本年10月に承認された。しかし、検討から承認までは1年6か月を

要したことになり、審査期間の短縮など検討すべき課題を残した。また、ガルサルファーゼやフェニル酪酸の場合は、日本で開発を担当する企業が決まらない状態ですでに1年が経過している。欧米諸国の中には、未承認薬を国で買い上げて必要としている患者に無償で提供している例もあり、わが国においても何らかの対策が必要である。研究用試薬の転用あるいは院内製剤として使用されている医薬品には、ジクロロ酢酸ナトリウム（ミトコンドリア病、高乳酸血症など）、ヒスチジン銅注（Menkes病）、安息香酸ナトリウム（先天性尿素サイクル異常症）、フェニル酢酸ナトリウム（先天性尿素サイクル異常症など）、ペタイン（ホモシスチン尿症）などがある。これらの薬剤については、未承認薬使用問題検討会議や小児薬物療法検討会議の対象外とされており、承認に向けた対策を講じる検討会議等を早急に設立する必要がある。

アンメット・ニーズ医薬品開発促進とベンチャー育成

塩村 仁¹⁾, 遠藤 利秀¹⁾, 小菅 博之¹⁾, 鈴木 衛士¹⁾, 中野 和夫¹⁾, 松尾 武文²⁾

1) ノーベルファーマ株式会社, 2) 兵庫県立淡路病院

Issue and Solution Strategy for Research and Development of Unmet Need Drugs Including Orphan Drugs

Jin Shiomura¹⁾, Toshihide Endoh¹⁾, Hiroyuki Kosuge¹⁾, Eiji Suzuki¹⁾, Kazuo Nakano¹⁾, Takefumi Matsuo²⁾

1) Nobelpharma Co., Ltd., 2) Hyogo Prefectural AWAJI Hospital

要旨

わが国では、小児用医薬品を含め医療現場が必要としているにもかかわらず製薬企業が開発しない医薬品（アンメット・ニーズ医薬品）が多く存在する。そのため現場では未承認の状態で使用しているのが実態である。アンメット・ニーズ医薬品を開発しないのは企業にとって利益が見込まれないからであり、この問題を解決すべく以下提案する。1. 審査過程で、優先品目／非優先品目選別の判断を行い、未承認薬使用検討会議採択医薬品となったものは、優先審査扱いとする、2. 公的助成の対象会社をベンチャー企業に限定する、3. 審査に設定したタイム・クロックを超えた場合には不認可査定を行い、不認可となった医薬品の審査過程を詳細に公開し、審査業務の透明性と公平性確保に貢献する。期せずして、平成19年4月に文部科学省・厚生労働省・経済産業省は「革新的医薬品・医療機器創出5か年戦略」を策定した。ベンチャー企業の育成のための研究開発資金ファンディングの拡充、審査の迅速化・質の向上、イノベーションの適切な評価を提唱している。

緒言

小児用医薬品を含め、医療ニーズが強いにもかかわらず製薬企業が日本で開発しない医薬品（アンメット・ニーズ医薬品）は、大別すれば以下の4系統に分類される¹⁾。

- (1) 薬効成分そのものが承認されていない
- (2) 薬効成分は承認されているが、適切な濃度や含量、性状の製剤（例えば小児用シロップ）がない
- (3) 適切な製剤はあるが、薬効に対する適応症が認められていない
- (4) 適切な製剤があり、適応症も認められているが、適切な用法・用量が認められていない

小児のけいれん重積状態の欧米治療ガイドラインを日本に適応することと言えば、フォスフェントインが(1)、静注用フェノバルビタールが(2)、ミダゾラムが(3)のアンメット・ニーズに相当する。

厚生労働省では、従来からある希少疾病用医薬品（オーファン・ドラッグ）指定制度に加え、小児治験を実施した医薬品に対する再審査期間（独占期間）延長制度、後述の未承認薬使用問題検討会議を設け、その解決に鋭意努力しており、特に上記(2)、(3)及び(4)について相当の成果を挙

げている。これらの手直しによりこの成果をさらに加速することが可能である。

一方、強い医療ニーズにもかかわらず、製薬産業が開発しようしない理由は、一言で言えば売上・利益が少ないからである。株式上場している大手製薬企業は、株主対策上、見込まれる売上額と利益額を基準に開発医薬品優先順位付けをせざるを得ない制約があり、行政、学会や、製薬産業担当者個人の努力にかかわらず、大手企業がアンメット・ニーズ医薬品を医療現場に提供することには経済的構造障害がある。したがって、上記(1)の根本的解決には長期的戦略が必要である。

本稿では、上記を踏まえて小児用医薬品、オーファン・ドラッグを含めたアンメット・ニーズ状態の解決方法について述べる。

アンメット・ニーズ状態への対策（現状）

現在取られている政策的対策としては、前述の如く；オーファン・ドラッグ制度、小児用法・用量設定試験実施に伴う再審査期間延長制度、未承認薬使用問題検討会議の三点あり、成果が挙げられている。

オーファン・ドラッグ指定による優遇は、表1の通りである。

薬価についても、オーファン・ドラッグ、小児用医薬品は優遇されており、補正加算が最大10%付加される。しかし、基準となる比較薬価が低ければその効果は期待できない。例えば、フェノバルビタール静注用製剤は、新生児けいれんの適用でオーファン指定されたが、基準となるフェノバルビタール筋注用製剤薬価は、64～80円/管である。これにいくら加算されても利益貢献は、ごく小さい。

開発期間について、オーファン・ドラッグのみならず、医

表1 日本における対策（現状）

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">・薬価の加算：オーファン・小児用医薬品が対象・開発期間の短縮：オーファン薬は優先相談・審査
ーオーファン薬以外には優先審査指定がほとんどない・公費助成：研究開発費の約40%
ー人件費は対象外
ー審査手数料の減免（オーファン・ドラッグで約26百万円）及び申請後の追加研究は対象外 |
|--|

療ニーズが強い医薬品について、優先相談・審査指定の制度があるが、現実にはオーファン・ドラッグ以外にはほとんど指定されない。また、指定されても審査官の数に対し業務があまりに過多で、思ったほどには審査期間が短縮されない。オーファン・ドラッグを含め優先審査指定を受けない医薬品は、すべて平等に扱われ、申請した順番に審査が行われる。審査期間にはタイム・クロック（オーファン・ドラッグ及び優先審査指定医薬品；6か月、それ以外12か月）があり、優先審査を増やすと審査官の数が不足しているため、ただでさえ過重である審査官の仕事量が増えて対応できないので、オーファン・ドラッグ以外の優先審査指定は、皆無に等しいといえる。

公的助成制度について、オーファン・ドラッグには研究費公費補助制度があるが、研究開発費の半分以上を占める人件費が対象外であり、加えて審査料（オーファン・ドラッグは、通常より20%程度安い）、適合性調査を含め約2千6百万円）、及び申請後の追加研究費用は、補助金の対象外である。オーファン・ドラッグの場合、倫理的観点から申請後も薬価収載まで治験及び製造販売後臨床試験の形で治験薬を被験者に無償で継続提供することが多いが、メーカーが全額費用負担している。

小児用法・用量設定試験実施に伴う再審査期間延長制度適応例としては、抗うつ薬塩酸パロキセチン（2006年8月）について、小児の用法・用量設定のための臨床試験を計画していることを理由に、「うつ病・うつ状態、パニック障害」の再審査期間を4年間延長したケースがある。もし企業が治験を計画しなければ、独占期間は2006年9月に終了しており、既にジェネリック医薬品が出て、売上・利益が下がっていたはずであった。昨今のジェネリック医薬品の普及を考えるとこれは企業にとって大きなメリットである。ただし、本体医薬品の独占期間が終了している医薬品については本制度によるメリットがない。

未承認薬使用問題検討会議とは、欧米では承認されているが国内で未承認の医薬品（未承認薬）について検討するために3か月毎に開催している厚生労働省の会議である。国内未承認薬の欧米諸国での承認状況、学会・患者要望を定期的に把握し、臨床上の必要性和使用の妥当性を科学的に検証して、確実な治験実施につなげ、その使用機会の提供等を図ることを目的としている。未承認薬使用問題検討会議は、平成17年1月に新設され、平成19年1月までの2年間で検討された35医薬品のうち、8品目が認可、10品目が審査中、7品目が治験実施中又は認可申請準備中と相当の成果をあげている。

参考までに、米国における対策をみると、オーファン・ドラッグと指定された品目は、日本の約2倍ある。審査料は日本よりかなり高額であるが、小企業、非営利団体、新設小企業への減免措置や、オーファン・ドラッグを免除対象としている。また、FAST TRACKという制度的位置付けが新たな治療の可能性を示す医薬品に適用され、FDAとメーカーは、早期から頻繁かつ優先的にミーティングを持っている。審査は、優先的に受けられ、短期間で承認されている。

アンメット・ニーズ解消のための提案（表2）

日本でもアンメット・ニーズ医薬品の開発が進んできているが、これをさらに加速させるために考えられる提案を表2に示し、以下説明を加える。これらによって緒言で述べた(2)、(3)、(4)の解決が加速される可能性は高いものと期待される。

1. 優先相談・審査制度の手直し

審査体制は、量的充足は着実に改善しているが、質的充実には時間が必要である。そこで、優先品目／非優先品目選別のダイナミックな判断が必要と考える。例えば、現状は、東海道新幹線で「のぞみ」と「ひかり」のみの状態である。すなわち、オーファン・ドラッグだけが「のぞみ」と扱われ、残りは全て「ひかり」である。「のぞみ」をもっと増やすべきであるが、線路が単線（審査官の絶対数が不足している）なので、増発できない。本来早く複線にするのがよいが、短期的打開策として、既存薬と比べて有効性・安全性のいずれも優位性が見られないものについてはタイム・クロックを現状の12か月から24か月にする、言い換えれば「こだま」を導入し、その代わりに例えば、未承認薬使用検討会議採択医薬品となったものは、優先審査扱いとするなど、「のぞみ」を増発する。

2. オーファン・ドラッグ制度の手直し

公的助成の対象会社をベンチャー企業に限定する。これは、大手市場製薬企業に資金助成する意味が必ずしも大きくないからである。実際、大手企業の中には受け取らない会社もある。これにより一件あたりの補助金の増額が可能となる。そのうえで、研究に直接関与する人件費及び審査手数料や申請後の継続・追加研究も補助金の対象に含める。資金量の潤沢でないベンチャー企業にとってアンメット・ニーズ医薬品の開発に大きなインセンティブになる。

3. 不認可査定と不認可理由の公開

審査にタイム・クロックが設けられていることは前述の通りであるが、これを超えた場合に不認可という査定を行うことにより、審査官の仕事量を軽減することができないだろうか。現状では認可となった医薬品の審査過程は、詳細に公開されており、他企業の開発の参考となるだけでなく、審査業務の透明性と公平性確保に貢献している。しかし、不認可の場合にもその理由を公開することにより、他社がそれに学んで同じ失敗を繰り返さなくなり、審査官の仕事量を減らすと同時に企業の開発費を軽減できる等のメリットが期待できる。審査官の仕事量の軽減は、審査期間の短縮につながり、前述の優先審査指定についての柔軟性も増すことになる。

表2 アンメット・ニーズ状態解消のための提案

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 優先審査制度の手直し 2. オーファン・ドラッグ制度の手直し 3. 不認可査定と不認可理由の公開 |
|---|

表3 革新的医薬品等創出のための5か年戦略

1. 研究資金の集中投入
— 臨床研究・実用化研究を重視
— がん・精神神経疾患・難病等の重大疾病領域、希少疾病領域を重視
2. ベンチャー企業の育成
— ベンチャー企業対象の研究開発資金ファンディングを拡充
— 承認審査手数料の支援を検討
3. 審査の迅速化・質の向上
— 審査人員を3年間で倍増
— 治験相談の質・量の向上
— 優先審査の審査チーム
4. イノベーションの適切な評価
— 薬価：革新的新薬の適切な評価と医療保険財政との調和
— 特許切れ医薬品の後発品への切替推進

平成19年4月26日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省 「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」²⁾より

アンメット状態解消のための長期的戦略

文部科学省・厚生労働省・経済産業省は、安倍政権の「イノベーション25」戦略に則り、平成19年4月に「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」²⁾を策定した。世界最高水準の医薬品等を国民に迅速に提供することを目標の一つとし、革新的医薬品等の日本先行開発や日本参加の世界同時開発に向けた研究開発・審査過程の諸政策を講じ、薬価等現状の医療保険制度と調和を図りつつ革新的なもの等が適正に評価される制度を構築するという考え方のもとに、この戦略を策定する、とされている。(表3)

緒言で述べたとおり、現状では大手企業がアンメット・ニーズ医薬品を医療現場に提供することには経済的構造障害がある。革新的医薬品、特に難病領域や希少疾病領域での革新的医薬品の開発は、大企業よりもベンチャー企業が向いている。上記5か年戦略でもそれを意識した戦略策定を目指していることが表3からうかがえる。表3の中で特に期待したいことが、ベンチャー企業対象の研究開発資金のファンディング及び革新的新薬を適切に評価するための薬価である。ベンチャー企業は、財政面が必ずしも潤沢でない。がん・精神神経疾患・難病等の重大疾病領域、小児用医薬品を含めた希少疾病領域の臨床研究、実用化研究について、公的保証の資金ファンドを構築すれば、革新的医薬品創出の大きなインセンティブとなる。

最後に薬価について、現状革新的新薬の薬価算定は、原価計算によって行うこととなっている。しかし、原価計算は、予測需要に基づきなされるので恣意的になりがちで、実際には米国・英国・独国・仏国の価格に合わせた価格で算定されることが多い。特に米国は、自由薬価であるため高い価格で販売されていることが多く、米国オリジナルの医薬品は、これに合わせた薬価となるので結果として優遇されることが多い。例えば、ライソゾーム病治療薬の遺伝子組換え酵素製剤は、1バイアル10万円以上、年間の薬剤費が患者1人あたり約

2,800～6,500万円になるが、もしこれが、日本オリジナルの開発であったなら、このような算定は、必ずしも可能でなかっただろう。これがアンメット・ニーズ医薬品の日本での開発を阻害しているとの指摘がある。イノベーションを促進するような薬価算定方法を考える必要があるが、以下のような考え方もあると思う。すなわち、画期的革新的新薬とオーファン・ドラッグの薬価については、薬価交渉の結果、当該企業の希望価格と当局の算定価格に乖離が生じた時は、その差額を別途公費負担とする道を開き、例えば1年後に市場実態価格に基づき薬価再算定を行うというような考え方である。

文献

- 1) 塩村仁, 遠藤利秀, 鈴木衛士, 大関三夫, 松尾武文. 小児用医薬品の適用外使用—産業の立場から見た解決の方法—. 日本小児臨床薬理学会誌 2006;19:61-63.
- 2) 革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略. 文部科学省・厚生労働省・経済産業省 (H. 19.4.26)

シンポジウム V

- ・小児臨床薬理学・薬学教育について
座長 伊藤 進・伊藤 真也
- ・薬学における小児科領域教育の必要性
～小児科領域専門薬剤師の必要性和確立を目指して～
村山純一郎
- ・カナダ，トロント大学の臨床薬理学教育
伊藤 真也
- ・小児腎疾患の適応外医薬品解消に向けての動きと教育
本田 雅敬

シンポジウムV

小児臨床薬理学・薬学教育について

伊藤 進¹⁾, 伊藤 真也²⁾

1) 香川大学小児科 2) トロント小児病院

Pediatric Clinical Pharmacology and its Education

Susumu Itoh¹⁾, Shinya Itoh²⁾

1) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kagawa University

2) Division of Clinical Pharmacology & Toxicology

Department of Pediatrics Hospital for Sick Children University of Toronto

医学教育の中で、薬物治療学の分野は軽視されていることが多い。その中でも小児薬物治療の教育は、therapeutic orphanと同様に教育の中に組み入れられることは極めて希である。今回のシンポジウムは、薬学、医学および小児の1分科会の立場から小児薬物療法の医学教育について問題点を取り上げていただいた。いずれにしても、発達薬理学というすばらしい学問体系があるにもかかわらず、十分な教育が学生になされていないと言わざるを得ない状態である。私は薬について分からないことがあったら薬の添付文書を見るように学生を指導しているが、なかなか薬の添付文書を見てくれない。日本において現状の添付文書の記載は不十分といっても、基本となるものが添付文書であるので、そのことを学生時代から認識させるのも重要である。

最後に、インターネットから得た薬物動態学の一般目標と行動目標 (<http://pharmac.med.yokohama-cu.ac.jp/gakubu/gakubuing/soron03.>) に発達的变化を加えたものを示す。

【小児薬物動態学】

一般目標：

生体内における薬物の動きの発達変化を知り、小児への用法・用量の設定、有害作用、薬物相互作用との関係を理解する。

行動目標：

- (1) 薬物の吸収、分布、代謝、排泄の発達変化を説明できる。
- (2) 小児における投与方法を列挙し説明できる。
- (3) 薬物動態パラメーター（分布容積、排泄速度定数、クリアランス）を説明できる。
- (4) 薬物動態パラメーターの発達変化を説明できる。
- (5) 小児の用法・用量の設定方法を説明できる。
- (6) 胎児・新生児の薬物代謝の特徴を列挙できる。

薬学における小児科領域教育の必要性

～小児科領域専門薬剤師の必要性と確立を目指して～

村山純一郎

昭和大学病院 薬剤部

Necessity of Pediatric Medication for Education on Pharmaceutical Sciences

～ To be Established for the Availalde Medication and Pediatric Pharmacists to Chileren ～

Jun-Ichiro Maruyama

Department of Pharmacy Services, Showa University Hospital

市販医療用医薬品のうち小児に適応とされているのは約3割といわれる。実際、多くの医薬品添付文書に「小児に対する安全性は確立していないので投与しないこと」、あるいは「小児等に対する安全性と有効性は確立していない（使用経験がない）」と記載されている。しかし、日常の診療では医師が経験と実績に基づき小児に医薬品が処方され患児は恩恵を受けている。小児には希であった糖尿病や高血圧などのメタボリックシンドロームや成人が罹患する他の疾病発症の増加、さらに臨床試験を計画したとしても小児がめざましい発育の過程にあることや被験者のリクルートが困難であるがために、臨床試験結果不在のまま、やむなく、多くの医薬品が経験的に処方されている。このような状況下、薬剤師は処方監査のうち、かつて薬剤学で学んだ小児薬用量を参考に疑義があれば医師に照会、患児に処方薬を交付しその後の状況（有効性と安全性）を見守っているのが現状である。厚生労働省は、小児が不幸にして成人と同様の疾病に罹患しても、市販されている医薬品の多くが小児への臨床経験がないことから小児に適用しにくいことを重視し平成18年3月に「小児薬物療法検討会議」設置し、平成21年度までに小児科学会、小児臨床薬理学会をはじめ多くの小児臨床医が切望する100種

の医薬品について「小児適用」の承認獲得推進を開始した（現在まで4回の会議がもたれ、酢酸フレカイニド、アセトアミノフェンの鎮痛薬適用が当該会議で承認されている、図1）。

小児科学は医学部で臨床科目に位置づけられ臨床講義と実習を体験して「小児」治療の基礎を学ぶが、一方、現在の薬学の教育は「小児」に関する専門教育単位と時間数が極めて少ない（0.18%、図2）。また、大学院医療薬学をした博士前期課程の院生であっても1年次、2年次を通し小児薬物療法の基礎を学ぶ講義は必修、選択を含め60単位、480回の1回、即ち1/480=0.2%であり、小児薬物療法を修得するのに必須の小児発達薬理学をほとんど経験しない。

現在の薬学教育教科の対象は、生物の発生分化と発達よりも既に分化が完了した器官を有する生体を対象とした学問基盤に立脚して天然物、合成化合物の物理化学、生化学反応を主体とする薬物作用の説明と解明、細胞や酵素などミクロの世界に集約した疾患と薬物療法、物質レベルの薬の効果、一般健康人から得られている薬物動態学や薬力学を基本として構成されている。具体的な教育内容を図3に示す。小児疾患の典型例として川崎病、小児喘息、てんかん、薬

1. 本検討会議で得られた臨床成績を科学的に評価し臨床試験相当の科学的エビデンスがあるとする場合、安全性の情報について添付文書の改訂を各関係企業に依頼する。

2. 治験を経ずともエビデンスの情報を収集し、本検討会議からエビデンスの評価結果を関係企業に提供する。

「適応外に基づく承認について」（二課長通知）

研 第 4号
 医薬審第104号
 平成11年2月1日
 厚生省健康政策局研究開発振興課長
 → 各都道府県衛生主管部（局）長 殿
 厚生省医薬安全局審査管理課長

医学薬学の科学的評価に相当するエビデンスを集め一部変更承認申請すれば、必ずしも国内の臨床試験、新たな薬事法上の臨床試験をしなくても効能追加、被害補償を可能にする。

図1 小児薬物療法の適正化に向けた「小児薬物療法検討会議」の開始と骨子（平成18年3月）

学部	全単位	実習	講義	専門講義	基礎・選択
1年次	204	71	133	86	47
2年次	139	40	99	63	36
3年次	139	40	99	63	36
4年次	138	40	98	63	35
計：	620	191	429	275	154

小児疾患 + 薬用量2時限 / 全時間数：1090時限
 大学院博士前期課程医療薬学専攻科
 1年次、2年次を通し、小児病棟実習する院生以外「発達生物学、発達薬理学」を経験しない

図2 現在の薬学教育における専門教育単位と時限数の一例

- ・既に形成された生体を対象とした学問基盤
- ・生体における天然物、合成化合物の物理化学的かつ生化学的反応を主体とする作用の解明
- ・細胞や酵素に集約した疾患と薬物療法
- ・物質レベルの薬の効果（核酸、タンパク、脂質）
- ・一般健常人・臓器疾患患者さんを対象とした薬物動態学・薬力学

医療に関わる薬学専門科目：

人体の成り立ちと機能、薬の作用と生体内運命、薬の効き方、薬と疾病、薬の体内動態と薬物治療、薬の臓器への到達と消失、医薬品の剤形と送達システム（剤形の化学的説明）、薬毒物と中毒、Up-to-dateな薬物作用、Up-to-dateな薬物体内動態

- Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology -Basic Principles in Therapeutics, Third Edition, MacGraw-Hill, INC., (1992)
Chapter 30, Neonates and Children (25 pages); Chapters 1-41 (1022 pages)
1. Extreme importance of clinical drug trials in infants and children
 2. Pharmacokinetic principles of drug therapy in children
 - a: Use of drugs in ambulatory children
 - b: Use of drugs in hospitalized children
 - c: Drug distribution, metabolism, and elimination in children
 - d: Drug excretion into breast milk
 - e: Pharmacogenetics and polymorphisms of drug metabolism
 3. Compliance with prescribed therapy
 4. Adverse drug reactions and interactions in children
 5. Teratology and drug effects on the fetus
 6. Selected therapeutic problems in pediatric patients
 - a: Neonatal abstinence syndrome or substance abuse in children
 - b: Sedation and analgesia in children
 - c: Ocular drug administration in children
 - d: Pediatric total parenteral nutrition
 - e: Cardiopulmonary resuscitation in children
 7. Summary
 8. Sources of pediatric drug information

図3 現在の薬学教育教科の基本的構成

図4 海外の臨床薬理学教科書に見る小児薬物療法

1. 小児領域専門薬剤師が必要な背景
成人あるいは高齢者が医療機関を受診する場合、当該患者さんの状況により臓器、疾患別の多様な診療科で診察、診療を受ける。
一方、小児は「小児科」、あるいは「小児外科」を標榜する医療機関を受診する。小児科医は臓器、疾患別に関わらず全ての疾病の治療をしなければならない。
即ち、小児は成人と同等の臓器・器官を有するので罹患した場合、適切な専門診療科を受診しても良いはずであるが、一般に、「小児科」を「子供の専門」として考えられるため「循環器」や「消化器」など他の専門診療科と同等に位置づけられると考える。そのため診療内容が広範で、しかも最近の医学・薬学の進歩により対応すべき診療内容の濃度が高まっている。
2. 小児領域専門薬剤師に必要な要件
 - 1) 小児発達に伴う生理変化を理解していること
 - 2) 医薬品の特徴の理解に立脚し、適切な薬剤を選択できること
 - 3) 薬物動態、薬力学を小児臨床に適用できること
 - 4) 実施した薬物療法の有用性を評価できること
 - 5) DVをはじめとする小児虐待等への適切な対応ができること
 - 6) 地域密着型薬局として小児医療に積極的に参加できること
 - 7) その他.....

図5 小児領域専門薬剤師

剤学では催奇形性薬物、小児薬用量の既存の計算方法が教示されるのみにとどまっておき、栄養管理、副作用、小児特有の薬物動態・薬力学に基づく薬物療法の設計根拠までに至っていない（海外の例を図4に示すので参照下さい）。

薬学は、人が薬剤を使用し体内に取り込まれた各成分の生体内運命を科学的に解き明かすことによって疾病の有効な治療効果をもたらす役割を担っているため、薬物の化学的特徴を良く理解し小児への適用を推進できる人材を輩出すべきと考える。薬学教育が4年制から6年制に延長されたことより、

4年次までにジェネラリストとして薬学の基礎を修得し、5年次あるいは6年次に専門領域として小児成育過程における器官・器質の生理変化と成育過程における薬物動態と薬力学の特徴、すなわち、発育過程における小児特有の生理変化の理解に基づき、薬物の物性と急激な発育生理変化とが密接に関係した結果としての薬物の効果を、既に臨床成績が得られた臨床症例に内挿、あるいは外挿し科学的評価に立脚した薬物療法を実践できる小児科領域薬剤師（図5）の育成が望まれる。

カナダ，トロント大学の臨床薬理学教育

伊藤 真也

トロント小児病院 小児科 臨床薬理
トロント大学 小児科

Clinical Pharmacology Education at University of Toronto

Shinya Ito

Division of Clinical Pharmacology & Toxicology
Department of Pediatrics Hospital for Sick Children University of Toronto

要旨

基礎医学の進歩と臨床医学の変化を基盤に基礎・臨床薬理学の教育は過渡期を迎えている。トロント大学では基礎・臨床薬理の教育指針が作られ医学教育の中での薬理教育の位置を再確認し効果的な教育に結びつける努力がおこなわれている。これに携わった経験をもとに、現状およびこれからの課題を明らかにする。

はじめに

カナダは人口が日本の約4分の1で、全国には2007年現在16の医学部が存在する。人口比での医師数、医学部定員は日本と極端な差はないが、カナダの医師卒後教育には歴史的な重みと定評がある。その中でもトロント大学は質・量ともに中心的な役割をはたしており、特に臨床薬理の卒後教育の面では指導的立場にある。本稿ではトロント大学での卒前・卒後教育の中で薬理、臨床薬理がどのように教えられているのか、また現状の問題点、将来への課題は何かについて論じてみたい。

薬理学教育の見直し

トロントでは1980年代終わりに薬理学教育が、医学部の卒前教育カリキュラムから大幅に削られた。これはその当時臨床医学に結びつく薬理学の側面、つまり臨床薬理がきちんと教えられておらず、その価値が十分に認識されていなかったこと、また臨床薬理部門が発展途上で十分な教員数に達していなかったことなどの要因がからみあっている。その後、学生からの強い要望と全国組織による医学教育の監査報告で繰り返し指摘されたことなどによって、数年前より卒前教育での薬理・臨床薬理教育の全面的な見直しが始まった。その改革を指揮する一員として関わった筆者の経験を基にいくつかの課題を述べてみたい。

元来、トロント大学の薬理・臨床薬理教育は薬理学講座がその責をおっている。ただし、トロントも含む北米では薬理学講座は医師を養成する医学生教育だけではなく、日本では理学部学生・大学院生にあたる“薬理学”の学生の教育もしなくてはならない。そのような環境で、臨床薬理教室は、内科・小児科などいくつかの臨床系講座にまたがって存在しており、基礎薬理とはやや距離をおいていた。これは卒前医学教育を円滑に進める上で、最初に克服すべき点であっ

た。そのためにまず、基礎・臨床薬理の卒前教育全体を指揮・総括する責任ポストが作られ、基礎薬理から臨床薬理・毒物学へのつながりのある一貫した教育への模索が始まった。その責任者のひとりとして任された私の最初の仕事は、基礎薬理講座の中で教育専門の人材を育てることであった。数年を経た現在、Dr. Woodlandという適材を得て先ずひとつの目標は達成された。

薬理学の教育指針 (Basic and Clinical Pharmacology Educational Objective)

それと並行して臨床薬理学的な教育目標を医学生への講義・セミナー・PBLに個別に与え、教員と学生に学習目的としての臨床薬理学の認識を促した。履修項目の内容が増え、臨床薬理のために何週間かに渡って集中的に時間をさけないこともあり、これは重要な作業であった。この作業を始めるときに、4年間の卒前教育に一貫した基礎・臨床薬理の教育方針の必要性が改めて認識された。その一歩として「薬理・治療学の教育指針」の策定をおこなった(図1, 図2)。これは基礎・臨床薬理教育のロードマップともいえる。これは三部から成っていて、第一部は総論と原則(図1)・治療学と各論(図2)別の知識習得目的、第二部はその知識を生かす技能と態度(心構え)の目標(表1に抜粋した一部を示す)、そして第三部は重要な薬と主な治療薬クラス(表2に一部を示す)である。進歩の早い治療学を先取りすべくこの指針は定期的に見直され改訂される。トロント大学のように多数の教員が教育に関わっている場合、この学習要綱の存在は、きちんとした連携を保って一貫性を維持するのに重要である。

基礎・臨床薬理の講義・セミナー・PBL

図1と図2を見ると各項目がどの時期に教えられているかわかる。空欄になっているところは、“何が教えられていないか”を学生に示すことにより自習の目的を明らかにする意味もある。これを見ると主要な項目はカリキュラムを通してある程度まんべんなく網羅されていることがわかる。細かく見ると各欄に複数の講義やセミナーが含まれているのだが、紙面の都合上、省略した。ただし各講義・セミナー・PBL(Problem-based learning: 小グループ討論を中心としたセミナー)は他の学習目的も当然併せ持つので臨床薬理のことだけを時間

Basic and Clinical Pharmacology Educational Objectives (2007-2008)

I. Knowledge Objectives

A. Principles	Year 1							Year 2		Year 3	
	S&F	MNU	B&B	PBD	FMP	D3	PC				
1. General concepts											
a. Drug nomenclature											
b. Therapeutic index, therapeutic window											
c. Dose-effect relationship											
d. Pharmacodynamic concepts											
e. Drug disposition processes											
2. Clinically-relevant pharmacokinetic principles											
a. Plasma concentration - time profiles											
b. Pharmacokinetic parameters and concepts											
3. Drug metabolism											
a. Roles in absorption and elimination											
b. Phase I and II enzymes											
c. Major enzyme reactions and substrates											
4. Drug transport											
a. Roles in absorption, elimination, and tissue penetration											
5. Therapeutic Drug Monitoring											
a. Indications											
b. Interpretation and dose adjustment											
6. Clinically-important drug-drug, food-drug interactions											
a. Mechanisms											
b. Management/reporting											
7. Adverse drug reactions											
a. Spectrum											
b. Diagnosis											
c. Management/reporting											
8. Pharmacogenetics											
a. Principles											
b. Ethnic differences											
c. Specific examples of genetically variable enzymes											
9. Prescribing for elderly											
a. Pharmacological/physiological principles											
b. Resultant dosing principles											
c. Characteristic adverse drug reactions											

A. Principles	Year 1							Year 2		Year 3	
	S&F	MNU	B&B	PBD	FMP	D3	PC				
10. Prescribing for pediatric patients											
a. Pharmacological/physiological principles											
b. Resultant dosing principles											
c. Characteristic adverse drug reactions											
11. Prescribing for pregnant or lactating women											
a. Major human teratogens											
b. Management of drug use/drug therapy in pregnant women											
c. Principles of drug excretion into milk											
d. Drugs of relative contraindication during breastfeeding											
12. Prescribing for patients with organ dysfunction											
a. Renal dysfunction											
b. Hepatic dysfunction											
13. Overdose and poisoning											
a. Decontamination											
b. Activated charcoal											
c. Poison Information Centres											
d. Specific poisoning											
14. Substance abuse and addiction											
15. Basics of Canadian drug regulation											
16. Medication error											
a. Causes											
b. Prevention											
17. Use of electronic resources for prescribing											

S&F Structure and Function
MNU Metabolism and Nutrition
B&B Brain and Behaviour
PBD Pathobiology of Disease
FMP Foundations of Medical Practice
D3 Determinants of Community Health 3
PC Passport to Clerkship

図1 薬理学の教育指針の中の総論・原則。右欄には各項目がどのコースで教えられ学習されるべきかが示されている。コースの名称は図の下のカラムに示してある。

いっぱい議論しているわけではない。また、教える側も臨床薬理以外の科の教員であることもあり、その場合はあまり深い話にはできない。とにかく苦勞しながらも改善へむけて努力が続けられている。また、最終学年の4年目が含まれていないが、これは臨床実習の中でレジデントと一緒に臨床薬理・治療学を学ぶためである。

医師卒業後教育

内科や小児科のレジデントの臨床薬理教育は臨床講義や回診を通じてということになる。従って、集中して選択ローテーションをするのに臨床薬理を選んだ研修医を除いては体系的な教育がなされているとは言いがたい。臨床薬理専属のレジデントやフェローはカナダの医学教育全般の指針に基づいてとのえられた臨床薬理の教育を受けるが、これについては以前、本学会で概要を解説したり。

Basic and Clinical Pharmacology Educational Objectives (2007-2008)

I. Knowledge Objectives

B. Therapeutics	Year 1							Year 2		Year 3	
	S&F	MNU	B&B	PBD	FMP	D3	PC				
1. Psychiatric conditions											
a. Psychoses											
b. Depression											
c. Anxiety											
d. Insomnia											
e. Addiction											
2. Neurologic disorders											
a. Parkinson syndrome											
b. Seizure disorders											
c. Dementia											
3. Anesthesia/analgesia											
a. General anesthesia											
b. Local anesthesia											
4. Cardiocerebro-vascular conditions											
a. Hypertension											
b. Dyslipidemias											
c. Ischemic stroke (prevention and treatment)											
d. Ischemic heart disease											
e. Congestive heart failure											
f. Arrhythmias											
g. Venous thromboembolism											
5. Respiratory conditions											
a. Allergic rhinitis											
b. Asthma											
c. COPD											
d. ARDS											
e. Croup											
6. Gastrointestinal disorders											
a. Gastroesophageal reflux											
b. Peptic ulcer											
c. IBD											
d. Cholestasis											
e. Viral hepatitis											
f. Diarrhea											

B. Therapeutics	Year 1							Year 2		Year 3	
	S&F	MNU	B&B	PBD	FMP	D3	PC				
7. Genitourinary conditions											
a. BPH											
b. Enuresis (children)											
8. Musculoskeletal and rheumatic conditions											
a. Low back pain											
b. Osteoporosis											
c. Hyperuricemia and gout											
d. Rheumatoid arthritis											
e. SLE											
9. Skin conditions											
a. Acne											
b. Atopic dermatitis											
c. Psoriasis											
10. Endocrine and electrolyte disorders											
a. Diabetes mellitus											
b. Sexual dysfunction											
c. Thyroid disorders											
d. Dehydration											
e. Edema											
f. Electrolyte imbalances											
11. Hematologic conditions											
a. Anemias											
b. Blood clots											
12. Infectious diseases											
a. Acute otitis media											
b. Streptococcal sore throat											
c. Sinusitis											
d. Bronchitis											
e. Community-acquired pneumonia											
f. Tuberculosis											
g. Bacterial meningitis											
h. Osteomyelitis											
i. Sepsis											
j. Urinary tract infection											
k. STD											
l. Varicella											
m. AIDS and opportunistic infections											

B. Therapeutics	Year 1							Year 2		Year 3	
	S&F	MNU	B&B	PBD	FMP	D3	PC				
13. Cancer											
14. Obstetric/prognancy-related, and gynecological conditions											
a. Contraception											
b. Vitamin supplement during pregnancy											
c. Dysmenorrhea											
d. Endometriosis											
e. Hypertension in pregnancy											
f. Infertility											
15. Organ transplant											
a. Bone marrow, solid organs											
16. Common symptom control											
a. Pain (also see section 8 for analgesics/anti-inflammatory drugs)											
b. Fever (also see section 8 for analgesics, acetaminophen, NSAIDs)											
c. Nausea and vomiting (also see section 6 for antiemetics)											
d. Diarrhea (also see section 6 for anti-diarrheals)											
e. Cough (also see section 5: respiratory and allergy)											
f. Constipation (also see section 6 for laxatives)											

S&F Structure and Function
MNU Metabolism and Nutrition
B&B Brain and Behaviour
PBD Pathobiology of Disease
FMP Foundations of Medical Practice
D3 Determinants of Community Health 3
PC Passport to Clerkship

図2 薬理学の教育指針の中の治療学各論。図の構成は図1と同じ。

課題

これらの作業を通して痛感しているのは次のような問題である。まず第一に医学教育が研究・診療の片手間でかたづけられる時代は終わったということである。医学教育、特に基礎・臨床薬理の卒前・卒業後教育の専門家が必要だ。ぜひ大きな希望のように聞こえるかもしれないが、臨床薬理の専門家でありつつ、教育効果・成果をどう評価するかの方法論

表1 薬理・治療学の教育指針の中の技能・態度の目標 (抜粋)

<p>Section II. Skill/attitude objectives</p> <p>1. General concepts <i>Students should be able to</i></p> <p>a. Articulate key pharmacological concepts in relation to clinical therapeutics</p> <p>2. Clinical pharmacokinetics. <i>Students should be able to</i></p> <p>a. Describe a typical plasma concentration-time profile</p> <p>b. Appreciate effects of the following on the plasma drug concentration</p> <p>i. administration route</p> <p>ii. dose and dosing interval</p> <p>iii. single dose vs repeated doses</p> <p>iv. bioavailability</p> <p>v. clearance</p> <p>vi. volume of distribution</p> <p>vii. elimination half-life</p> <p>viii. zero-order (saturation) kinetics</p> <p>c. Solve common clinical PK problems</p> <p>d. Understand key determinants of steady state drug concentration in plasma</p> <p>e. Estimate time to steady state in individual patients</p> <p>f. Predict drug concentration profiles in tissues (i. e., target site)</p> <p>g. Compute loading and maintenance doses</p>
--

表2 薬理・治療学の教育指針の中の治療薬リスト (抜粋)

<p>Section III. Drug/Drug group list</p> <p>a. Respiratory and allergy: bronchodilators, Lerkotriene receptor antagonists, theophylline, antihistamines, nasal steroids, systemic steroids, adrenaline, inhaled meds (steroids, beta agonists, sodium chromoglycate), mast cell stabilizers, ipratropium bromide, OTC cough and cold preparations</p> <p>b. Analgesics/antiinflammatory: acetaminophen, opioids (morphine, codeine, etc), ASA, NSAIDs, Cox2 inhibitors, ergots, tryptans</p> <p>c. Antirheumatic drugs: DMARDs, NSAIDs, corticosteroids, biological agents (infliximab, etanercept)</p>

や限界に精通し、またそれを効果的な教育方法へと還元できる人材が必要である。これでまともな医師を育てられれば社会的には安い投資である。第二点はトロント大学では「薬理・臨床薬理」と銘打った学習期間がないので、学生にとって全体像が見えにくい。これは教育指針の策定と徹底によってずいぶん改善された。医学全般の進歩と変化によって、臨床薬理の位置も変化してきており、それ自体で一定の履修期間を設けることには必ずしもメリットがないかもしれない。例えば、生命倫理や臨床疫学的考え方を学ぶには、各臨床科を横断する構成が必要で、臨床薬理もどちらかというとそれらの横断的領域に近いと思われる。第三に、臨床薬理のかなりの部分、特に治療学といっても良いところは、臨床薬理に関わったことのない医師が研究・診療に携わっており、教育も彼らに頼らざるを得ない（というか、我々の大半が臨床薬理を掛け持ちでやっているのだが）。これを臨床薬理のマージナライゼーション (marginalization) かつ弱体化ととらえる向きもある

かもしれない。しかし、これこそジェネラライゼーション (generalization) の好例であり、かつ躍進の絶好の機会と考えるべきであろう。この、薬理的な知識・技能の裾野が広がった状態にうまく対応して教育を根本的に見直し再編する時期が来ているのではないだろうか。

文献

- 1) 伊藤真也. 21世紀を担う専門医育成:カナダの経験
日本小児臨床薬理学会雑誌 2005; 18: 175-178.

小児腎疾患の適応外医薬品解消に向けての動きと教育

本田 雅敬

小児腎臓病学会薬事委員会 委員長 (都立清瀬小児病院 小児科)

The Activities and Educations for a Solution of Off-label Drugs from the Area of Pediatric Nephrology

Masataka Honda

Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital

委員 大友義之 (順天堂大学医学部小児科), 土屋正己 (つちや小児科), 飯島一誠 (国立成育医療センター腎臓科), 服部元史 (東京女子医大腎センター小児科), 関根孝司 (東京大学医学部小児科), 水上愛弓 (医薬品医療機器総合機構), 矢田菜穂子 (社会保険紀南病院小児科), 佐古まゆみ (国立成育医療センター腎臓科)

はじめに

小児における適応外使用医薬品は用法, 用量が適切に設定されていないものは70-80%程度を占め, その解消への動きが1998年頃から小児科学会, 厚生労働省, 厚生労働科学研究などにおいて様々な活動として行われてきた。それに連動して小児腎臓病学会としても活動してきた。これは腎臓領域だけが特別な考えを持って動いているわけではなく, 各分科会も同様に行ってきた。これらの活動にも関わらず現状としては未だ十分とは言えない。これは治験を行ってこなかった製薬業界, 質の高い臨床試験をせずエビデンスを作ってこなかった医師の問題もある。ここではまずわが国における解

決に向けての動きとそれに連動した小児腎臓病学会における医薬品の適応外使用の現状と解決のための活動状況を紹介し, 次いでその過程で経験した臨床試験や治験の体制整備の問題, そのための教育問題について検討した。

1. 小児腎疾患の適応外使用医薬品

2004年小児科学会では「小児科領域における適応外使用解決と治験促進のためのアクションプラン」を作成した(後述)その中でのプライオリティリスト刷新のためのカテゴリー分けに対応して, 小児腎臓病領域の適応外使用の実態を検討した(表1)。

このカテゴリー分けに従い, 検討医薬品を今一度網羅的に調べるため以下の方法を用いた。

日本で小児腎領域において一般的に使用されている医薬品を調べるため, 「研修医のための小児腎疾患の臨床」五十嵐隆, 診断と治療社, 「小児の治療方針」小児科診療増刊号, 診断と治療社, 「今日の小児治療指針」, 矢田純一 医学書院, 「小児疾患の診断治療基準」, 白木和夫, 東京医学社の4医学書および腎移植・透析の特集号, 小児腎臓

表1 カテゴリー分けの内容¹⁾

- | |
|---|
| <p>1) 海外で承認されている, あるいは海外で治験中であるが, まだ国内に製剤がない(原則として新規性の高い)医薬品</p> <p>2) 海外で承認されている臨床に必要不可欠な比較的古い医薬品で, 国内に製剤がない(個人輸入しているジアゾキサイド等)</p> <p>3) 試薬を転用している医薬品, 施設で化学合成している医薬品など</p> <p>4) 剤形変更をして投与している医薬品(脱カプセル, 錠剤つぶし, 静注製剤の経口投与など)</p> <p>5) 国内に医薬品はあるが, 小児(あるいは特定の年齢群)の必要な適応(以下新規適応)がないもの</p> <p>ア) 小児(あるいは特定の年齢群)の他の適応はある(用量や安全性の評価がある程度されている)</p> <p>① 成人や他年齢群でも新規適応がない</p> <p>② 成人や他年齢群では新規適応がある</p> <p>イ) 小児(あるいは特定の年齢群)の他の適応もない</p> <p>① 成人や他年齢群でも新規適応がない</p> <p>② 成人や他年齢群では新規適応がある</p> <p>6) 国内に医薬品はあるが, 小児(あるいは必要な年齢群)の用量が不明確なもの</p> <p>ア) 海外の添付文書でも明確な用量記載がない</p> <p>イ) 海外の添付文書では明確な用量記載がある</p> <p>7) 小児での安全性が確立していないもの, 安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので, 保険で査定される可能性が比較的高い等の問題があるもの</p> <p>8) 「小児での安全性が確立していない」等の不適切な記載があるものの, 保険で査定などの問題の起きていないもの</p> |
|---|

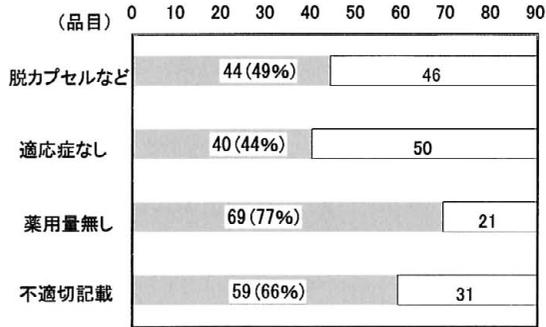


図1 小児腎疾患適応外使用医薬品
(カテゴリー別) (90品目中)
小児腎臓病学会薬事委員会

病学会評議員の意見により追加し、90薬品を取り上げた。
カテゴリーわけの結果を以下に示す(図1)。

- 1) 海外で承認されているが、まだ国内に製剤がない医薬品：
4品目、試薬を転用している医薬品：2品目
 - 2) 小児に対し剤形変更(脱カプセル、錠剤つぶし、静脈
内注射用製剤の経口投与など)を行なって投与しているも
の医薬品：44品目
 - 3) 小児領域で適応があるが、適応外使用をしているもの：
11品目
 - 4) 小児領域で適応が無く、疾病に対しても適応外使用であ
るもの：29品目
 - 5) 小児に対しての薬用量が不明確：69剤
 - 6) 小児に対する投与が不適切(小児に対する安全性が確
立されていないなど)とされる記載がある：59品目
- 以上の結果、剤形変更(49%)、薬用量不明(77%)、
記載が不適切(66%)とそれぞれ半数あるいはそれ以上を
占め、これらすべての解決を行う事は困難である事が分か
った²⁾。これらは他の報告と大きな差異はないが、適応疾病外
の投与44%は多かった。なおこれらのうちPDRでの収載状
況について検討したところ(PDR2005年版を使用、名前のみ

掲載の場合、1999年版のPDR日本語編纂版(産業調査会
事典出版センター発行)を使用)で17医薬品は小児薬用量
が掲載されていた。

2. 小児腎臓病学会の適応外使用解決へ向けて の活動

1) 初期の活動(1998年から2003年)

1998年より厚生科学研究「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」(大西
研究班)ですべての小児科学会の分科会が参加し、適応外
使用解決のための資料収集が始まった。ここに各小児科学
会分科会のはじめての活動が始まった。

2001-2003年には各分科会で調査対象医薬品(モデル品
目)の選定(5品目程度)を行った。その際に1. 特に医療
上重要な医薬品 2. データー収集のしやすさで選択する事
になった。

そのため調査対象医薬品の情報収集、調査すべき情報の
検討、情報収集方法の検討(文献収集、医薬品メーカーへ
の依頼、具体的な文献収集)を行い、収集された情報をも
とに以下の3つに分類する事とされた。1) 適応外通知に
適合する可能性のある医薬品(表2)、2) オープン指定の
可能性のある医薬品、3) その他である。適応外通知とは1999
年適応外通知に適合する可能性のある医薬品(厚労省研第
4号、医薬審104号、1999年2月1日)についての適応取
得のための通達が出され、小児でもそれによる適応取得の道
が開かれた。通達内容は表2に示す。ここで大切な事は学
会からの要望と欧米ですでに承認されているかエビデンスが
確立されている場合にのみ承認の道が開けている事である。

この松田研究班(旧大西)の考えの元に小児腎臓病にお
ける適応外使用解決に向けた活動を開始した。

2000年度にまず小児腎臓病領域での適応外疾病で使用さ
れている医薬品15品目を抽出し、使用頻度、適応拡大要望
について評議員に調査した。使用頻度が高く、適応拡大の
要望が強い医薬品としてジピリダモール、ワルファリン、シク
ロフォスファミド、ミノリピン、アンギオテンシン変換酵素阻害
薬があげられた。

2001年度より、前述した大西研究班でのモデル医薬品の

表2 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)

1. 関係学会などから要望があり、その使用が医療上必要と認められ、効能、効果などの追加要請があった
場合、必要な臨床試験の実施及び試験成績などに基づく必要な効能効果などの承認
2. 新たな臨床試験を実施することなく、当該資料により適応外使用に係る効能・効果などが医学薬学上公
知であると認められる場合にそれらを基に効能・効果などの承認
 - ア) 外国(本邦と同等の審査水準)においてすでに当該効能、効果が承認され、相当の使用実績があ
り、その審査資料が入手できる
 - イ) 外国(本邦と同等の審査水準)においてすでに当該効能、効果が承認され、相当の使用実績があ
り、国際的に信頼できる学術雑誌に科学的根拠になりうる論文または国際機関で評価された総説
 - ウ) 倫理性、科学性、信頼性が確認しうる臨床試験の試験成績

5品目程度を抽出する作業に入った。再度小児腎臓病学会評議員にアンケート調査し、以下のエビデンスのありそうな？5品目についてプライオリティリスト（チェックリスト）を作成する事とした。

- ① シクロフォスファミド：微小変化型ネフローゼ症候群
- ② メチルプレドニゾン大量療法：ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群
- ③ ジピリダモール：慢性糸球体腎炎
- ④ ミゾリビン：頻回再発型ネフローゼ症候群
- ⑤ アンギオテンシン変換酵素阻害剤及びアンギオテンシン受容体拮抗剤：腎炎、保存期腎不全（腎保護作用）

以上はいずれも適応疾病外使用である。チェックリストの作成は1. 医薬品名、剤形、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、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（できれば数ヶ国について）、5. エビデンスのレベル（Cochran Review の評価、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、エビデンスとして重要な論文名と記載内容）、6. 臨床現場での必要性となぜ開発が行われていないのか、7. どのような開発が適切であると考えられるか、8. 現在までの働きかけとそれに対する反応である。それぞれの医薬品のチェックリストの結果を書くのは紙面の都合上避けるため、詳細は報告書³⁾を参考にして頂きたい。

上記作成されたチェックリストの内容を検討し、適応拡大への取り組み方を検討する事としたがどこまで適応外通知が可能かなどの判断を成育医療センター治験室長中村秀文先生にもご教示いただき、小児腎臓病学会薬事委員会で以下の分析を行った。

- ① シクロフォスファミド（ステロイド感受性頻回再発型ネフローゼ症候群）：高いエビデンスあり、コクランレビューやその他のメタアナリシスでも小児での効果が認められている。その他多数の報告がある。欧米で小児にのみ承認されている。重篤な副作用がある。承認が古いため改めての治験は難しい。適応外通知の要望書提出による適応拡大の承認を図る。
- ② メチルプレドニゾン（ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群）：エビデンスレベルは低い、教科書レベルである。国内、海外で多数の報告がある。欧米で古くから承認されている。症例数が少なく、予後不良の患者に使用しており、今からレベルの高い成績は出ない。重篤な副作用がある。多数の疾患や成人でも適応外使用されている。→エビデンスは弱い海外で古くから承認されており、適応外通知への要望書提出による適応拡大の承認を図る。
- ③ ジピリダモール（慢性腎炎）：海外で承認無し、日本の成人で認可。小児剤形では成人でも認可無し、小児でのエビデンスは国内、海外でない。副作用は少ない。→使用頻度は高いが優先順位を考え、今は行動しない。
- ④ ミゾリビン（ステロイド感受性頻回再発型ネフローゼ症

候群）：エビデンスレベルが低い。欧米での承認無し。国内ではステロイド抵抗性ネフローゼ症候群のみ成人で認可。小児での安全性は確認されていない。用量設定が低い。頻回再発型への適応拡大にはより大量投与での臨床治験が必要→医師主導治験についてメーカーと検討

- ⑤ ACEI, ARB（慢性腎炎、腎保護作用）：エビデンスのレベルが低い。高血圧では小児で海外に承認薬あり。日本の小児での承認は無し。→使用頻度は高く会員からの要望も強いが高血圧での承認を考える。医師主導治験をその後考える。

3. 適応拡大への取り組み

- 1) 頻回再発性ネフローゼ症候群へのサイクロフォスファミド治療、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群へのメチルプレドニン大量療法の厚生労働省への適応外通知への要望書作成には使用実態調査及び治療ガイドラインが必要とされ、ネフローゼ症候群に対する治療ガイドライン、両医薬品の使用実態調査を行い、それぞれ2005年に小児科学会誌に投稿した^{4,5)}。以上の結果をもとに日本小児腎臓病学会から適応外通知（前述）に基づいた申請が行われるよう、要望書の提出を2005年6月に行った。
- 2) ミゾリビンの頻回再発型ネフローゼ症候群への適応拡大については現在の用量設定が適切ではないと考えられ、用量を増加した医師主導治験を考える事としたが、その前に成人でのPIスタディが必要とされ、それを待つ事とした。
- 3) ACEI, ARBの腎炎、腎不全への適応拡大についてはまず高血圧での認可を優先する事とし、小児循環器学会、小児高血圧研究会と協力する事とした。
- 4) 厚生労働省の「小児薬物療法根拠情報収集事業」からの調査

2005年厚生労働省で根拠情報収集事業が開始され、上記90医薬品すべてについて評議員にアンケートし、選択薬品を厚生労働省の方針（表2）を用いて決定した。

根拠情報収集事業とは厚生労働省から「学会や医療機関等と連携して処方情報や文献情報を収集・解析し、使用法の評価・整理を行い、製薬企業に承認申請等を指導する。」との方針が打ち出され、それを受けて厚生労働省医薬食品局審査管理課（2005年9月1日）から各分科会に以下の通知が出された。「今年度より5年間の予定で「小児薬物療法根拠情報収集事業」を実施し、小児医療に特に必要でありながら適応等の問題で投与が困難な医薬品約100成分について、小児薬物療法の有効性・安全性に関するエビデンスの収集及び国内における小児への医薬品の処方実態の把握等を行う・・・対象医薬品（5有効成分以上）の概略を要約表及び別表として作成いただき、参考資料（有用性に関する参考論文、添付文書等）を添付のうえ、当課宛てに郵送・・・」

この決定を受けて2005年度に以下の表3の基準に従って参考資料を送るように松田研究班からの要請を受け、各分科会からの提出を行った。ここで大切な事は以下の対象医薬品

表2 根拠情報収集事業の対象医薬品の基準

<p>この対象医薬品の決定を以下の基準とした。</p> <p>「小児薬物療法根拠収集事業優先順位 (1)</p> <p><u>対象医薬品の優先度決定の基準</u></p> <p>以下の (ア) に記載されているレベルのエビデンスがあり、かつ、(イ) のいずれかを満たす医薬品について、(ウ) の観点も加味して優先度を決定する。</p> <p>(ア) エビデンスレベル</p> <p>① アメリカ、イギリス、ドイツ及びフランスなど承認審査に係る薬事規制が我が国と同等と考えられる国で承認された効能・効果及び用法・用量を持つ医薬品が原則</p> <p>② ①でない場合、複数の第Ⅲ相試験がある、あるいは多くの世界的に認められた教科書に標準的治療として記載されている等、エビデンスが十分にあると考えられる医薬品</p> <p>(イ) 適応疾病の重篤度等</p> <p>① 適応疾病が重篤であり、生命に重大な影響がある疾患</p> <p>② 適応疾病が重篤であり、病気の進行が不可逆及び/又は日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>③ その他 (例: 適応疾病は重篤ではないが日常生活に著しい影響を及ぼす疾患)</p> <p>(ウ) 小児科領域における医療上の有用性</p> <p>① 既存の治療法・予防法が無い</p> <p>② 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の治療法・予防法と比べて明らかに優れている</p> <p>③ 本邦で広範に使用され、用法・用量等を適正化することによる臨床現場への影響が大きい</p>

の基準である (表2)。

以上から決定方法: エビデンスがあるか欧米で適応症があり、使用頻度が高く、適応が不十分な医薬品あるいは副作用が問題となる医薬品及び他に代替品がない医薬品とし、新たに2医薬品を追加して提出した⁶⁾。

1. エンドキサン (シクロフォスファミド): 頻回再発型ネフローゼ症候群
2. ソルメドロール (メチルプレドニン): ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群
3. セルセプト (ミコフェノール酸モフェチル): 小児腎移植
4. プレジニン (ミグリピニン): 頻回再発型ネフローゼ症候群
5. ダイクロライド (ヒドロクロルチアジド): 高カルシウム尿症
6. レニベース (エナラプリル), ロングス (リシノプリル), ニューロタン (ロサルタン): 高血圧, 蛋白尿減少, 腎保護作用

ただし、この後成人でも適応が必要な医薬品は取り上げられる可能性が少ない事などを考慮し、現在順位の入れ替えを検討中である。

5) 未承認薬

2005年1月厚生労働大臣と内閣府規制改革担当大臣の合意に基づき未承認薬使用問題検討会議が発足した。これは輸入医薬品や試薬などの利用が該当する。

学会や患者団体からの要望、適応疾患の重篤性、医療上の有用性 (既存の治療がない、欧米で標準的治療など) を総合的に判断し、治験の検討 (安全性確認試験、追加的治験など) を行うとされた。これに伴い、各分科会は未承認薬の検討を行う事となった。

2005年松田研究班のアンケート調査を受け、評議員に試薬及び輸入医薬品についての適応拡大の要望調査を行った。すべてで6医薬品 (輸入、試薬の使用) が見られたが、選択理由として欧米で承認、現在使用されている、他の治療がないもので調査し、いずれもPDR収載で現在患者に使用されている2剤を選択した。システアミン: シスチノーシス、中性リン酸塩: 低リン血症であり、いずれも試薬を使用しているものであった。2007年6月厚労省へ要望書を提出した。

4. 適応外使用解決の道

1) 学会の熱意

前述したように適応外通知、根拠収集事業、未承認薬問題検討会議出ともに学会からの要望に基づく必要があり、学会の熱意が問われている。しかし、多くの学会員は適応外使用で困っているわけではない。説明をすれば現状は問題だと理解できるが、一生懸命にして頂いてありがたいレベルである。そこで学会では教育講演を行うなどによる普及に取り組んできた。ただし、エビデンス収集などで多くの医師の手伝いが必要になり、学会全体の意識の改善がないと解決できない。

2) 製薬業界の熱意

欧米では新薬に関しては小児での治験の義務づけが始まっているし、古くても小児で良く使用されている医薬品の小児薬用量設定を行ってきている⁷⁾。日本でも何らかの政策的配慮が必要である。

3) 適応外通知か臨床試験か

欧米ですでに認可されているか、倫理性、科学性、信頼性が確認しうる臨床試験の試験成績があり、使用実績があれば前述したように適応外通知で行える。しかし今回小児腎臓

病学会で評議員から要望の強かった医薬品7品目中は欧米での認可は3品目に過ぎず、また質の高いエビデンスがある臨床試験は2品目しか認めなかった。

小児腎臓での20医薬品も認めた適応疾病外使用に関しての解決はどうするかと言う問題がある。これは今までエビデンスを作らず使用してきた国内外の医師の大きな責任である。方法としては医師主導治験と上述したレベルの高い臨床試験がある。医師主導治験の可能な医薬品を選別し行う事も重要であるが、これは経験者によれば相当大変な負担がかかる。次いでエビデンスを作るための臨床試験であるが、これも医師主導治験まで行かなくても治験と同様に臨床試験の方法を知らなければならない。

以上から臨床試験（治験を含む）の教育は今や医師への必須条件とも言える。

5. 臨床試験と教育

1) エビデンスを作る臨床試験

前述したように小児腎臓病領域ではたとえ海外で承認されていたとしても、国内外の教科書に書かれていたとしても、エビデンスとして採用できる臨床試験は少なく、これが大きな問題である。

それでは我々はエビデンスを作る仕事をしてこなかったのか！ 小児難治性腎疾患治療研究会（1987年設立）、小児IgA腎症治療研究会（1990年設立）において前者では8つの臨床試験、後者では5つの臨床試験を多施設ランダム化比較試験を含み行ってきた。これらの研究会での適応外使用医薬品を列挙するとミゾリピン（頻回再発型NS）、柴苓湯（ネフローゼ症候群）、メチルプレドニゾン（ネフローゼ症候群）、シクロスポリン（ネフローゼ症候群の用量）、プレドニゾン、アザシオプリン、ワーファリン、ジピリダモール、ミゾリピン、柴苓湯（いずれも腎炎）であった。

2003年には厚生労働省の研究班（厚生労働科学研究（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床試験体制整備」（主任研究者吉川徳茂）で3つのランダム化比較試験を開始した。小児IgA腎症におけるリシノプリルとリシノプリル+ロサルタンとのランダム化比較試験、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるCYA+PSLとMP+CYA+PSLのランダム化比較試験、頻回再発型小児ネフローゼ症候群におけるシクロスポリンC2投与量調節法のランダム化比較試験、また2005年には厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）で小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認（主任研究者飯島一誠）の臨床試験を開始した。また2006年には小児難治性腎疾患治療研究会（2006年3月）においてステロイド感受性小児ネフローゼ症候群、及びSLEにおけるミゾリピン（高用量設定）の有効性、安全性のヒストリカルデータとの比較試験を開始した。

2) 臨床試験における人材育成の必要性

前述した2003年における厚生労働科学研究では成育医療センター治験管理室長中村秀文先生、東大の疫学・生物統

表3 倫理性、科学性、信頼性のある臨床試験に必要な知識

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者の権利の保護 <ol style="list-style-type: none"> ① ヘルシンキ宣言（2000年修正，02年修正）， ② 臨床研究の倫理指針（2003年） 2. データの質の保証 <ol style="list-style-type: none"> ① ICHガイドライン ICH-GCP（E6）（1996年） ② CONSORT声明（1997年，2002年改定） 3. 個人情報保護（2005年） 4. 論文の採用 CONSORT声明（2002年），事前登録（2005年） |
|--|

計学教授大橋靖雄先生に入ってもらった。ここでの第一回の会合ではそれ以前に私どもが行ってきた臨床試験の方法とは全く異なっていた。研究実施計画書の書き方、適格基準、除外基準、中止基準はどうする、倫理審査委員会＝IRBの通過の確認、効果安全性評価委員会、データセンターはどうする、症例数設定は、非劣性試験か優越性試験か、解析はITT、FASで行う、CRF、モニタリングの方法はなどで我々は？？？であった。これらは我々は治験のために必要なものとの時点では考えていた。かくして実施計画書作りに1年半を要した。

臨床試験（我々は2003年には臨床研究と区別していなかったが）は臨床研究の中で人を対象とし、医薬品等を用いた介入的な手法により、前向きに実施する臨床研究をいう。治験はその一部を指し、あくまでも医薬品を認可するために行う臨床試験である。欧米では臨床試験と治験に区別はない。欧米では特に市販後の研究者主導の臨床試験がエビデンスを作るために重要と考えられている。2003年の循環器メカトリアル288中日本からのものは皆無であったと報告され⁸⁾、2000年の基礎医学の分野の論文数は日本は4位で3.7%であったが、臨床論文は0.8%に過ぎず、14位に位置している。このように日本における臨床試験の論文の少なさは悲惨なものがある。

しかし、臨床試験を行うには前述した倫理性、科学性、信頼性のある方法が必要である。

ヘルシンキ宣言はすべての人を対象とする研究に対する倫理指針であり、それに伴って2003年にわが国で作成された臨床研究の倫理指針もすべての臨床研究を対象としている。それらには実施計画書の作成、インフォームドコンセントの方法、倫理審査委員会について記載されている。

しかし、学会などにおいてある治療が効果があったと報告されているものが、実施計画書が有り、倫理審査委員会を通したとは思えないものが多く、さらにはどのような方法でデータ管理をしたのか、データの解析方法や統計処理が適切に成されているかなどが明確ではない。エビデンス無しに適応外使用が蔓延していく理由である。私はある公的機関の研究審議会の研究費の配分に関与した事があるが、ほとんど満足する実施計画書はなく、またそれらが必要と考えている委員も少なかった。

表4 治験・臨床研究を実施する医師等の育成のための方向性と提案

方向性	提 案
業績評価	<ul style="list-style-type: none"> ○ 治験・臨床研究に対する取組を業績として考慮し、医師等が研究時間を確保できるようにする。 ○ 学会において、学術雑誌の掲載や認定等の仕組みを整備することを通じて、治験・臨床研究の実績を評価する仕組みを引き続き検討する。 ○ 治験・臨床研究の業績を、人事考課等の際に考慮するよう努める。 ○ 規制当局における審査業務、産業界における医薬品開発業務等を行った医師等の業務経験が生かされる環境を整備する。
研修等	<ul style="list-style-type: none"> ○ 教育機関の協力を得て、中核病院・拠点医療機関を活用し、治験・臨床研究の実績が学位の取得に役立つプログラムを整備する。
研究費	<ul style="list-style-type: none"> ○ 治験・臨床研究の研究費は、研究実施者が研究活動に適切に利用できるよう医療機関内で工夫する。 ○ 国は、国際的に評価されるような適正な計画と倫理性の確保がなされた臨床研究等に対する研究費の確保について配慮する他、臨床研究等を公募・採択する際に、治験・臨床研究の実績も評価指標とする。

研究者主導の市販後の臨床試験でもこれらは必須であるが、多くの医師は実施計画の書き方、考え方や倫理指針の考え方を知らない、解析方法を知らない、データマネージメントを知らない。CRCやデータマネージャーは治験のためにのみ使われている。IRBの委員でさえもこれらを知らない。これでは日本からエビデンスを発信できる状況とは言えない。

小児科学会より出された「小児科領域における適応外使用解決と治験促進のためのアクションプラン（一部抜粋）」⁹⁾では以下治験・臨床試験のための医師育成を掲げた。

- * 治験・臨床試験を理解する小児科医の育成をはかる
- * 各分科会において実働できる若手の育成
- * 小児治験の体制整備、人件費の援助
- * 治験・臨床試験を理解した人材の育成

厚生労働省は今年度から新たな治験・活性化5カ年計画¹⁰⁾を作り、その中で人材育成の必要性が明確に書かれ、医師、CRC、生物統計家、データマネージャーの育成面での課題と解決策を述べている。

以下抜粋

治験・臨床研究を実施する医師等の課題

医師等においては治験・臨床研究を実施する動機が乏しい、CRCや治験依頼者を通じて制度面を学習しているといった状況があり、教育、研修等における系統的に資質を向上させるための体制が必要である。

①養成課程での教育等の資質の向上

- 治験・臨床研究への理解を充実させ、卒前及び卒後臨床研修における到達目標の達成を促す。
- 卒前教育で、治験・臨床研究、生物統計及び研究倫理に係る内容を充実させる。
- 卒後臨床研修・生涯学習において、治験・臨床研究、生物統計及び研究倫理に係る内容や、治験・臨床研究の結果を批判的に評価できる技能を獲得するための内容を含める。そのため、卒後臨床研修ガイドラインの到達目標の達成に向けた取組を引き続き推進する。

②中核病院、拠点医療機関を活用した人材育成

- 中核病院・拠点医療機関では、集中的に治験・臨床

研究に関する職員の養成機能を持ち、教育を受けた医師等を重点的に配置することが求められる。また、医師等を含む多忙な医療職が履修しやすく、利便性の高い効果的な研修プログラムを採用する。

- 治験・臨床研究を実施する担当医師等の研修機会を増加させるために、院内での研修以外に、中核病院及び拠点医療機関を活用した院外での研修機会を提供する。

③医師等への治験・臨床研究への動機付けと実施確保

医師等にとって、治験・臨床研究は時間もかかり、かつ、業績としての高い評価が得られにくい、昇進につながりにくい、労力の割に見返りが少ない等の理由で、治験・臨床研究への関与が敬遠される傾向にあることが指摘されている。このため、医療機関、学会等の関係者は次表（表4）に掲げる事項について、改善に努める必要がある。

以上のように学会、厚労省共に人材育成の必要性を掲げている。

3) 人材育成と教育

人材育成には

- 1) 卒前教育として生命倫理及び生物統計の知識は必須にする必要がある。日本ではこれが足りない事が日本発の臨床研究の少なさの原因となっている。米国ではユネスコ宣言以後すべての研究者に研修は義務づけられ、学生教育も行われている。また生物統計に至っては米国は約2000人に対し、日本ではそれに相当するのは10人に満たないとされている。これでは日本で教育されている大学は少ないものと考えられる¹¹⁾。
- 2) 大学院生や若手医師への臨床試験の教育

臨床試験の教育は卒後や大学院で行われる必要がある。大学院では平成15年より、治験関連人材の養成を目的に掲げる大学院を文部科学賞が設置し、熊本大学、徳島大学、岡山大学、富山大学、東京大学、京都大学と主に薬学関係であるが順次設置してきている。

また民間や大学で公開講座が行われており、現在So-

ciety of Clinical research network (SoCRA) 日本支部, 日本科学技術連盟, i-Hope, 東大大学院, がんセンター, 循環器センター, 国立保健医療科学院などで臨床試験の教育が受けられる。さらに前述した治験中核病院で様々な研修ができるようになってきている。以下実際の教育内容を紹介し, 臨床試験に必要な知識の理解に役立てばと考える。一部のセミナーの教育内容を紹介する。

〈臨床試験方法論セミナー〉

(東京大学大学院医学系研究科 臨床試験データ管理学講座)
(3日間)
データマネージメント, 法と薬事行政, 臨床試験のデザイン, プロトコルの作成, 安全性情報の取り扱い, 倫理とインフォームドコンセント, 実施計画とプロジェクトマネージメント, 医師主導臨床試験

〈日科技連臨床試験セミナー 医薬品開発基礎コース〉

(旧: 臨床試験セミナー入門コース)
(3日間)
臨床試験方法論, 新薬の開発開始から承認まで, データマネージメント, 薬物動態の基礎とやさしい統計学, プロトコルの作成方法, 医薬品医療機器総合機構について, モニタリング報告書の書き方, 臨床研究の倫理, Good Clinical Practice

〈日科技連臨床試験セミナー: 統計手法コース〉 (7日間)

臨床試験概論, デザインング, 統計的な考え方, 計量データの扱い, 回帰と相関, ノンバラ手法, 計数データの扱い, 中間解析・メタアナリシス, クロスオーバー, 生存時間解析

以上の様なコースが様々設定されてきており, 実習を伴った長期コース, より生物統計を重視したコースなど様々である。是非ホームページなどで調べ研修して頂ければと考える。

終わりに

今回小児腎臓病学会での適応外使用解決の活動を示したが, 他の分科会でも同様な活動がなされており, 小児科全体の問題として捉えて欲しい。

以上の過程の中で臨床医として最も大切なことは何かと考えるを得ない。小児薬用量の設定もなく適応外で使用されている事は大きな問題であるが, エビデンスもなく様々な治療が行われている事も大きな問題である。今まである病気にある治療が効果があるとの多くの報告が学会でなされている。それを見て多くの医師が取りあえず治療をするということも山ほどなされている。しかし, ランダム化比較試験もされず, 安全性も検証されず, 実際には薬害と思える事も多く起きている。

そのためには質の高いエビデンスを作る努力が必要で, きちんとデザインされたランダム化比較試験が必須であり, 臨床試験(医師主導治験など)を理解できる小児科医師が必要である。今までの臨床試験はあまりにも中途半端であり, 患者の人権, データの質の保証, 生物統計の導入などで大き

な問題がある。また施設の倫理審査委員会 (IRB), CRC (臨床試験コーディネータ) の充実も必須で, 臨床試験の実施のためのメディカルライター, データマネージャーなどの専門家の育成も必要である。さらには試験実施のための経費の問題(ほとんどが人件費)も考える必要がある。

適応外使用解決の道は欧米の動き, 厚労省の動きなど進んできている。質の高い臨床試験が理解できる医師やスタッフも増加してきているが未だ十分とは言えない。小児腎臓病学会薬事委員会としてはとエビデンス収集などを取り組んでくれる医師が必要であり, これは臨床医として十分勉強に役立つ。またエビデンスのない医療をしすぎている現状の理解が進むので本人のメリットも大きい。一方コクランレビュー=正しいではない事は多くの医師も認識している。しかし, それを検証するには小児の臨床試験を実施する医師が必要であり, その需要は増加している。努力して質の高い臨床試験を行えばその論文は必ず引用される。これも本人のメリットは大きい。今適応外使用の解決の問題も重要であるが, この点も重要であり, 今後小児科医に是非これらの方向に目を向け, 適応外使用の実態を知り, 質の高い臨床試験や医師主導治験を行っていく努力をお願いしたい。なおICHガイドライン, 日本における倫理指針, 事前登録についてはそれぞれのホームページを紹介しておく¹²⁻¹⁴⁾。

稿を終えるに当たり, 様々なご相談に応じて下さった成育医療センター中村秀文先生, 東大の疫学・生物統計学教授大橋靖雄先生に深謝致します。また小児腎臓病学会薬事委員会の方々, 様々な検討を手伝って頂いた多数の方々, アンケートにご協力頂いた小児腎臓病学会評議員の方々にも深謝致します。

文献

- 1) 中村秀文. 適応外医薬品のカテゴリー分けと各カテゴリーに対する適応外使用解決方法の検討 厚生労働科学研究 厚生労働省医薬安全総合事業: 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きリスク評価・管理手法に関する研究. 平成16年度研究報告書, 2005; 31-43.
- 2) 本田雅敬. 小児腎臓病専門医の適応外使用薬品の検討. 厚生労働科学研究 厚生労働省医薬安全総合事業: 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きリスク評価・管理手法に関する研究. 平成17年度研究報告書, 2006; 675-733.
- 3) 本田雅敬. 小児腎臓病専門医の適応外使用薬品の検討. 厚生労働科学研究 厚生労働省医薬安全総合事業: 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きリスク評価・管理手法に関する研究. 平成14年度研究報告書, 2003; 233-264.
- 4) 吉川徳茂, 本田雅敬, 関根孝司, 他. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版, 日本小児

- 腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」. 小児会誌, 2005; 109: 1066-1075.
小児腎臓病学会のホームページ <http://www.jspn.jp/0505guideline.pdf>
- 5) 矢田菜穂子, 本田雅敬, 大友義之, 他. 特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロフォスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査. 小児会誌, 2005; 109: 775-779.
- 6) 本田雅敬. 小児腎臓病専門医の適応外使用薬品の検討. 厚生労働科学研究 厚生労働省医薬安全総合事業: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きリスク評価・管理手法に関する研究. 平成17年度研究報告書, 2006; 675-733.
- 7) 土田尚. 欧米の小児科領域における治験体制と推進策. 月刊薬事 2005; 47: 185-191.
- 8) 大橋靖雄. 「市販後臨床試験」と「市販後の臨床試験」薬剤疫学 2003; 8: 45-50.
- 9) 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) 小児会誌 2005; 109: 76-77.
- 10) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0330-5.html>
- 11) 福田治彦. エビデンスをつくる臨床試験 エビデンスをつくる人々. EBM ジャーナル 2001; 2: 388-400.
- 12) <http://www.imcj.go.jp/rinri/index.html>
- 13) <http://www.pmda.go.jp/ich/efficacy.htm>
- 14) <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

原著論文

・ バルプロ酸による新規誘導遺伝子 *Gadd45a* による神経分化作用の解析
山内 淳司・他

・ マウス胚性幹細胞分化誘導系を用いたバルプロ酸による発生毒性解析
村部 麻由・他

・ 急性イソニアジド (INH) 中毒の1 女児例
眞鍋 正博・他

・ 小児科病棟における医薬品適応外使用の実態調査
藤田 彩子・他

大西記念小児臨床薬理学会賞

・ 超低出生体重児の脳室内出血および動脈管開存症の発症予防 (ランダム化比較試験)
平野 慎也・他

原 著 論 文

バルプロ酸による新規誘導遺伝子 Gadd45a による神経分化作用の解析

山内 淳司, 宮本 幸, 藤原 葉子, 三部 篤, 村部 麻由, 田上 昭人
国立成育医療センター研究所 薬剤治療研究部

Gadd45a, the New Gene Upregulated by Valproic Acid, Induces Neurite Outgrowth

Junji Yamauchi, Yuki Miyamoto, Yoko Fujiwara, Atsushi Sanbe, Mayu Murabe, Akito Tanoue
Department of Pharmacology, National Research Institute for Child Health and Development

はじめに

バルプロ酸 (Valproic acid, VPA) は、双極性障害の治療薬や抗けいれん剤として幅広く臨床で用いられているが、一方で、副作用として神経管欠損などの胎児発生障害を起こすことも知られている。本研究においては、何故 VPA がこのような障害を引き起こすか、ということ明らかにするために、中枢神経系のモデル細胞としてマウス神経芽種由来細胞である N1E-115 を用いて、そのメカニズムを解析した。細胞への VPA 添加により、VPA は N1E-115 細胞を神経に分化させる能力を持つことが判明し、*in vivo*¹⁾ ばかりではなく *in vitro* においても神経細胞の分化を促進させることが明らかとなった。次に、VPA による N1E-115 細胞の神経分化に及ぼす分子機構を調べるために、VPA 添加により誘導される遺伝子を網羅的に調べた。DNA チップを用いて変動する遺伝子の解析を行った結果、神経分化に直接的に関与する転写因子や神経細胞に特異的に存在する細胞内シグナル伝達分子及び細胞骨格系分子等を含む多数の遺伝子の発現が上昇していた。これらの VPA により発現が誘導される遺伝子の中で、きわめて強く発現上昇が見られる Gadd45a という分子に着目し、VPA による N1E-115 細胞の分化における Gadd45a の機能解析を行った。未分化状態の N1E-115 細胞に Gadd45a を強制発現させると神経分化を誘導し、逆に、RNA 干渉法を用い Gadd45a を特異的にノックダウンさせると VPA による神経分化作用をほぼ完全に抑制した。さらに、この Gadd45a の下流に Jun キナーゼ (JNK) が細胞接着斑蛋白パキシリンのリン酸化を誘導することが明らかになった。

VPA は JNK を介して神経突起を誘導する

VPA の副作用である神経管欠損等の神経発生障害の原因はきわめて複雑であるが、そのひとつとして胎児期の神経組織の早期成熟によるものであることが示唆されている¹⁾。最近、VPA は、脳由来神経栄養因子 (BDNF) に代表される神経栄養因子様の機能を持つ^{1,2)} ことが示唆されており、筆者らは、「この作用が原因で VPA の投与による神経早期成熟が起こるのではないか。」という仮説のもとに実験を行った。

図 1 に示すように、マウス神経芽種由来 N1E-115 細胞に VPA (3mM) を添加すると、48 時間で約 40% の細胞が神経突起を形成することが明らかとなった。48 時間以降もこの分化率は変わらず、少なくとも 7 日間この分化形態は維持されていることが分かっている (未発表データ)。まず、はじめに、VPA が神経栄養因子様の作用をもつならば、神経発生のほぼすべての段階で主要な役割を果たす細胞内シグナル伝達因子である MAP キナーゼスーパーファミリー^{3~10)} が VPA による神経突起誘導作用を司るのではないかと考えられたため、MAP キナーゼスーパーファミリーの阻害剤を用いて、この可能性を検証した。VPA による神経突起形成は互いにまったく構造の異なる JNK 阻害剤である SP600125 (10 μ M) や JNK inhibitor I (10 μ M) の前処理でほぼ完全に抑制されることが判明した。一方、もうひとつの主要な MAP キナーゼである ERK の阻害剤 U0126 (10 μ M) では JNK 阻害剤ほどの強い抑制効果はなかった。また、これら 2 種類の MAP キナーゼに次ぐ主要なサブファミリーである p38MAP キナーゼの阻害剤 SB203580 (10 μ M) はまったく影響がなかった。これらのことから、VPA による神経突起形成作用に JNK が必要であることが示唆された。

次に、JNK が実際に VPA 添加後活性化されるかどうかを明らかにするために、*in vitro* で JNK の活性を測定した。JNK は他の MAP キナーゼスーパーファミリーに属するキナーゼと同様に少なくとも 3 段階のキナーゼカスケードを経て活性化されることが知られている^{3~10)}。JNK の直接上流のキナーゼは JNKK と総称され、これらはすべて、JNK の 183 番目のスレオニンと 185 番目のチロシン (ヒト JNK1 のアミノ酸配列を基準にしている。) をリン酸化することによって活性化する。このリン酸化型を特異的に認識する抗体を用いてウエスタンブロット法で内在性の JNK の活性を測定することができる。VPA 添加後、12 時間でリン酸化型 JNK が増加し、36 時間後ではほぼ最大活性に到達し、その活性は 48 時間後も維持されていることが分かった (図 2)。以上のことから、VPA は JNK を恒常的に活性化することによって神経突起を形成することが示された。

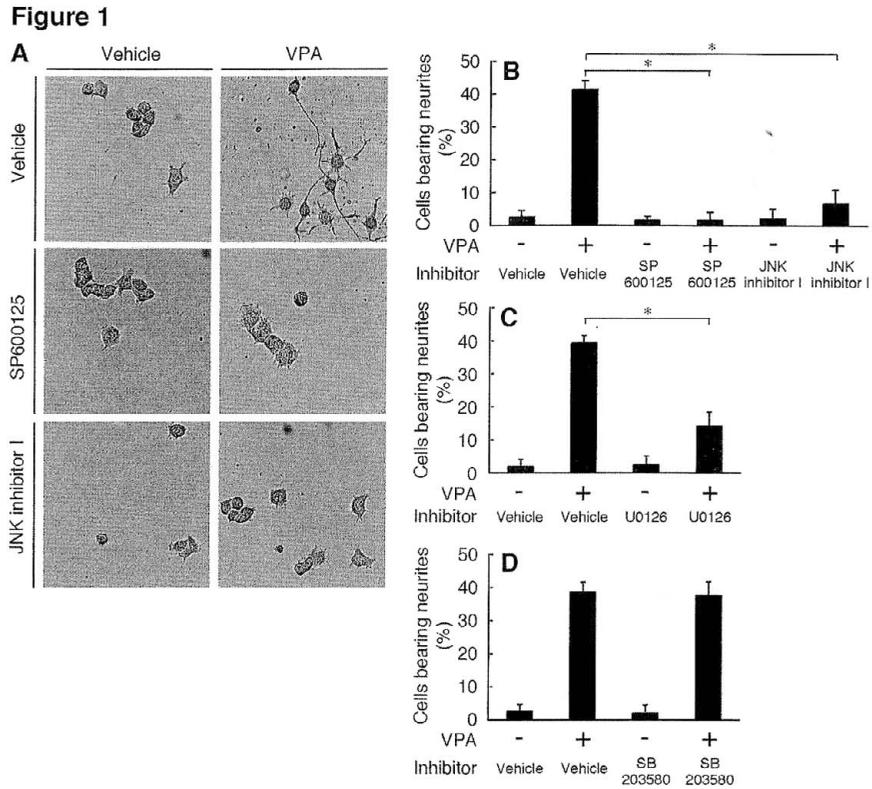


図1 VPAはJNKを介して神経突起を伸長させる

(A, B) N1E-115 細胞に VPA (3mM) を添加してから 48 時間後の位相差画像と分化率の数値化。JNK 阻害剤である SP600125 (10μM) や JNK inhibitor I (10μM) の前処理により突起形成が阻害されている。(C) ERK 阻害剤 U0126 (10μM) や (D) p38MAPK 阻害剤 SB203580 (10μM) では強い阻害効果は観察されなかった。Data were evaluated using one-way ANOVA (*, $p < 0.01$)

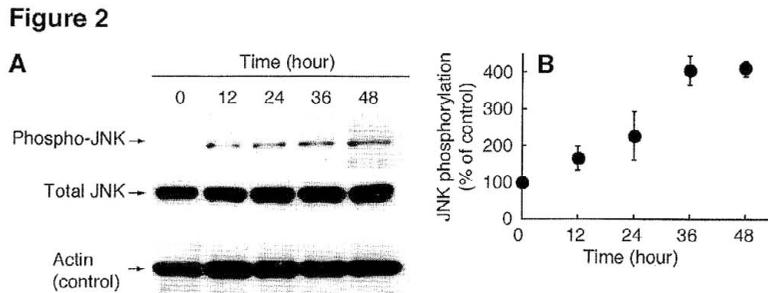


図2 VPAによるJNK活性化

(A, B) VPA 刺激後, 0-48 時間の JNK 活性化のタイムコース。JNK 活性化は活性化状態を認識する抗リン酸化抗体を用いたウエスタンブロット法で測定している。

JNK は Paxillin をリン酸化することによって神経突起を形成する

先に述べたように JNK の神経発生における役割は明らかであるが、その基質はほとんど分かっていない。最近、我々は JNK が Paxillin をリン酸化することによって神経突起を形成させることを報告した^{11,12}。Paxillin は細胞接着斑に局在する分子であり、細胞接着を制御するアダプターである。Paxillin がどのように細胞接着を制御するに関しては不明な点が多いが、増殖因子受容体からのチロシンリン酸化が最初のシグナルに

なるということが知られている。しかし、Paxillin はチロシンリン酸化部位を持つばかりではなく、他に多くのセリン/スレオニンリン酸化部位を持つことがバイオインフォマティクスによる情報から推定されていた。その中のひとつ、178 番目のセリンが典型的な JNK のリン酸化部位であった。そこで、VPA による神経突起形成作用に、この部位のリン酸化が重要であるかどうかを検討するために、Paxillin の部位特異的変異体 (S178A) を作成し、それを細胞に遺伝子導入した。図3に示されるように、野生型の Paxillin を発現させても影響がなかつ

Figure 3

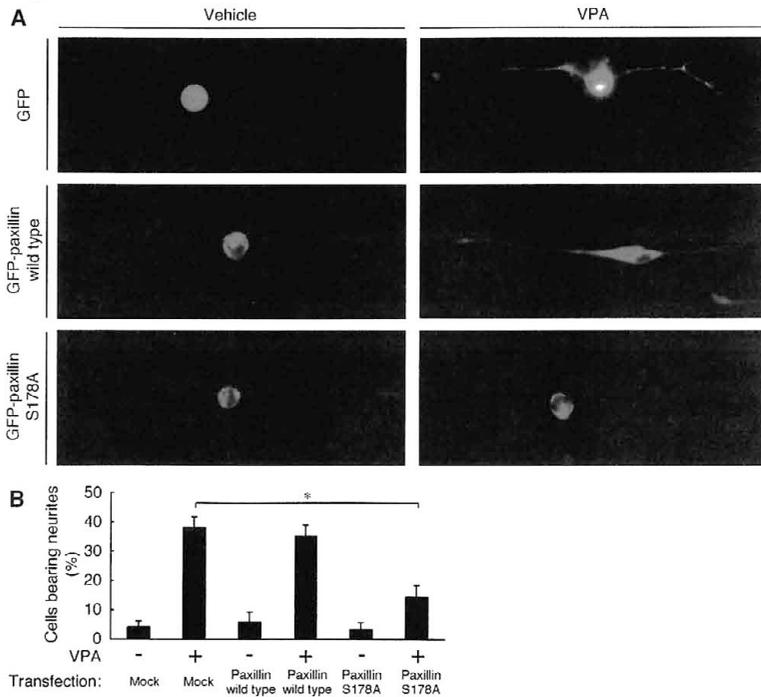


図3 VPAはPaxillinを介して神経突起を伸長させる

(A, B) GFP, GFP-Paxillin, GFP-Paxillin S178Aを発現した細胞の蛍光画像と細胞分化率の数値化。PaxillinのJNKリン酸化部位変異体の発現によりVPAの突起形成が阻害されている。Data were evaluated using one-way ANOVA (*, $p < 0.01$)

Figure 4

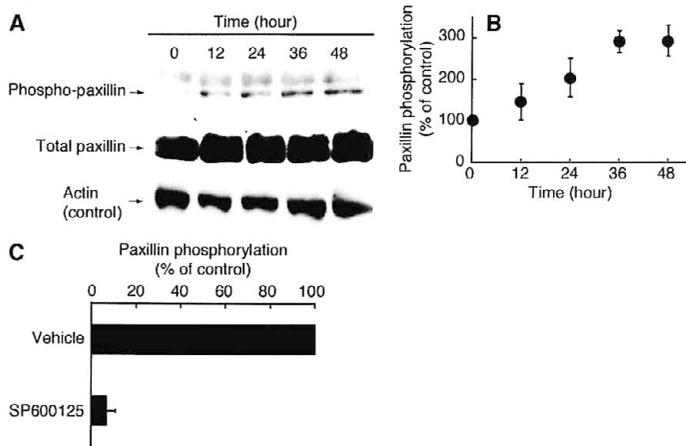


図4 VPAによるPaxillinのリン酸化

(A, B) VPA刺激後、0-48時間のPaxillinリン酸化のタイムコース。PaxillinのJNKによるリン酸化部位を認識する抗リン酸化抗体を用いたウエスタンブロット法で測定している。(C) このリン酸化はJNK阻害剤SP600125で阻害される。

たのに対し、S178A変異体を細胞に導入すると神経突起の伸長が抑えられている。そこで、実際にVPA刺激によってこのリン酸化が誘導されるかどうかを明らかにした。リン酸化型を特異的に認識する抗体を用いたウエスタンブロット法で内在性のPaxillinのリン酸化状態をモニターできる(図4)が、リン

酸化のタイムコースは先のJNKのタイムコースとほぼ同様であることが判明した。これらのことは、VPAが「JNK活性化→Paxillinリン酸化」経路を介して神経突起形成を制御していることを示唆している。

VPAはGadd45a遺伝子を発現上昇させることによってJNK/Paxillin経路を活性化している

ここまでの実験から、JNK/Paxillin経路が神経突起形成を制御するアウトプットであることは明らかになったが、何故VPAがこの経路を活性化することができるのかということは最後の疑問として残っていた。このことを明らかにするために、DNAチップ解析を行い、網羅的にVPAにより誘導される遺伝子をピックアップし、KEGGデータベースのJNKカスケード活性化因子との比較を行った。その結果、Gadd45遺伝子ファミリー(Gadd45a, Gadd45b, Gadd45γ)がVPA誘導遺伝子のなかで、JNKを活性化することができる遺伝子群の候補であることが判明した(図5)。Gadd45遺伝子群は、JNKの上流キナーゼであるMEKK4を直接活性化し細胞周期を制御するばかりではなく、ゲノムの安定性を維持する機能を有することが知られており、細胞内の至る所に存在する多機能蛋白であることが報告されている。しかし、神経における役割に関してはまったく分かっていなかった^{13,14}。さて、実際にRT-PCR法を用いてmRNAの転写レベルを測定した結果、Gadd45aのみがVPA誘導遺伝子であることが明らかとなった。そこで、この分子を特異的にRNA干渉法でノックダウンし、Gadd45aがVPAによる神経突起誘導作用を司るかどうかを試したところ、Gadd45aのノックダウンによってVPAの作用は抑制されることが分かった。また、Gadd45aを細胞に発現させたところ、神経突起を誘導することが明らかとなった。この知見は現在までに報告はなく、神経細胞におけるGadd45aの機能をはじめて明らかにしたものである。

そこで、Gadd45aがJNK/Paxillin経路を介して神経突起を形成させることができるのかを検討した。Gadd45aを発現し、神経突起を形成している細胞はJNK阻害剤SP600125によって抑制されるが、ERK阻害剤U0126ではまったく阻害されなかった(図6)。また、Gadd45aの作用はPaxillin S178A変異体の共発現によって阻害されることが明らかとなった。以上の結果から、VPAがGadd45a発現上昇させ、「JNK活性化→Paxillinリン酸化」経路を介して神経突起形成を制御していることが示された。

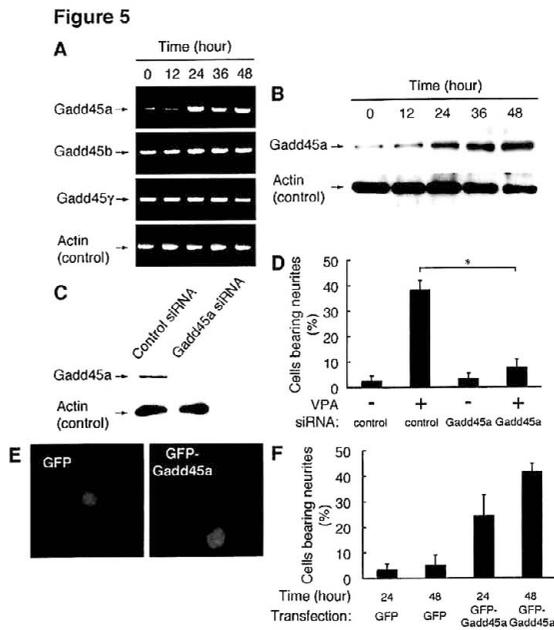


図5 VPAはGadd45aを発現上昇させ、その神経突起伸長に關与する
 (A) VPA 刺激後、0-48 時間の Gadd45 ファミリーの RT-PCR と (B) Gadd45a の蛋白発現上昇。(C) Gadd45a の RNA 干渉によるノックダウンと (D) ノックダウンによる神経突起伸長の阻害。(E, F) GFP-Gadd45a の発現により神経突起が伸長される。Data were evaluated using one-way ANOVA (*, $p < 0.01$)

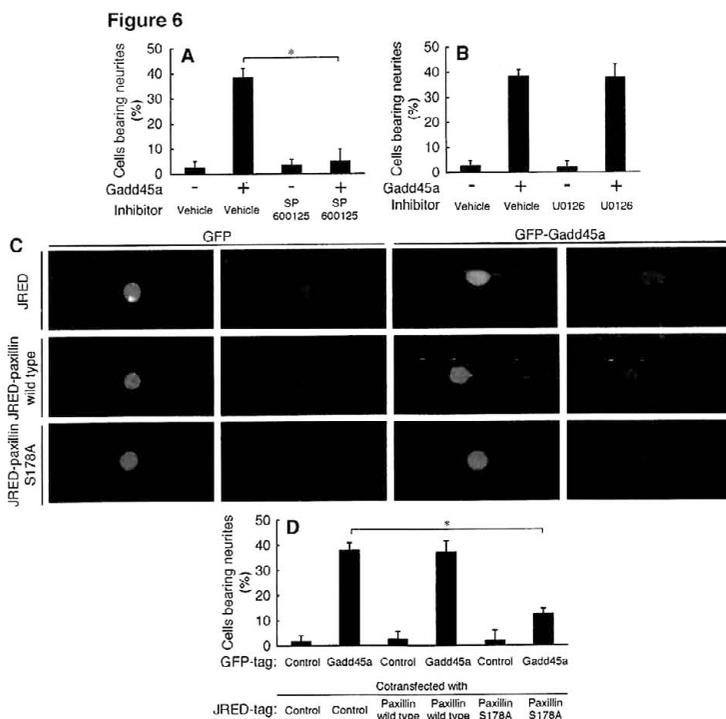


図6 Gadd45aはJNK/Paxillin経路を介して神経突起を伸長させる
 (A, B) Gadd45a による神経突起伸長は JNK 阻害剤 SP600125 で阻害され、ERK 阻害剤 U0126 で阻害されない。(C, D) GFP-Gadd45a と JRED (赤色蛍光蛋白) -Paxillin 変異体の共発現実験から、Gadd45a の神経突起伸長は JNK→Paxillin リン酸化を介することが判明した。Data were evaluated using one-way ANOVA (*, $p < 0.01$)

結び

今後は、実際に、生体モデルを用いてこのシグナル伝達経路を阻害することによって、VPAによる神経形成障害が改善されるか否かを検討し、VPAによる神経細胞・組織の形成障害メカニズムを解明していく予定である。これらの研究によって、VPAによる神経管欠損等の副作用が改善されることを期待したい。

文献

- 1) Manji HK, Drevets WC, and Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001 ; 7 : 541-547.
- 2) Juriloff DM, and Harris MJ. Mouse models for neural tube closure defects. *Hum Mol Genet* 2000 ; 9 : 993-1000.
- 3) Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, Gutkind JS, Manji HK, and Chen G. The mood stabilizer valproic acid activates mitogen-activated protein kinases and promotes neurite growth. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 31674-31683.
- 4) Einat H, Yuan PX, Gould TD, et al. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation. *J Neurosci* 2004 ; 23 : 7311-7316.
- 5) Yamauchi J, Chan JR, and Shooter EM. Neurotrophin 3 activation of TrkC induces Schwann cell migration through the c-Jun N-terminal kinase pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 14421-14426.
- 6) Yamauchi J, Chan JR, and Shooter EM. Neurotrophins regulate Schwann cell migration by activating divergent signaling pathways dependent on Rho GTPases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 8774-8779.
- 7) Yamauchi J, Chan JR, Miyamoto Y, Tsujimoto G, and Shooter EM. The neurotrophin-3 receptor TrkC directly phosphorylates and activates the nucleotide exchange factor Dbs to enhance Schwann cell migration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 5198-5203.
- 8) Yamauchi J, Miyamoto Y, Tanoue A, Shooter EM, and Chan JR. Ras activation of a Rac 1 exchange factor, Tiam1, mediates neurotrophin-3-induced Schwann cell migration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 14889-14894.
- 9) Miyamoto Y, Yamauchi J, Tanoue A, Wu CB, and Mobley WC. TrkB binds and tyrosine-phosphorylates Tiam1 leading to activation of Rac1 and induction of changes in cellular morphology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 10444-10449.

- 10) Chan J R, Jolicoeur C, Yamauchi J, et al. The polarity protein Par-3 directly interacts with the p75 neurotrophin receptor to regulate myelination. *Science* 2006 ; 314 : 832-836.
- 11) Yamauchi J, Miyamoto Y, Sanbe A, and Tanoue A. JNK phosphorylation of Paxillin, acting through the Rac1 and Cdc42 signaling cascade, mediates neurite extension in N1E-115 cells. *Exp Cell Res* 2006 ; 312 : 2954-2961.
- 12) Miyamoto Y, Yamauchi J, Sanbe A, and Tanoue A. Dock6, a Dock-C subfamily guanine-nucleotide exchanger, has the dual specificity for Rac1 and Cdc42 and regulates neurite outgrowth. *Exp Cell Res in press*.
- 13) Fornace AJ Jr, Alamo I Jr, and Hollander MC. DNA damage-inducible transcripts in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 8800-8804.
- 14) Takekawa M, and Saito HA. family of stress-inducible GADD45-like proteins mediates activation of the stress-responsive MTK1/MEKK4MAPKKK. *Cell* 1998 ; 95 : 521-530.

マウス胚性幹細胞分化誘導系を用いた バルプロ酸による発生毒性解析

村部 麻由, 山内 淳司, 藤原 葉子, 三部 篤, 田上 昭人
国立成育医療センター研究所 薬剤治療研究部

A Embryotoxic Estimation method of Valproic Acid Using ES Cells Differentiation System

Mayu Murabe, Junji Yamauchi, Yoko Fujiwara, Atsushi Sanbe, Akito Tanoue
Department of Pharmacology, National Research Institute for Child Health and Development

要旨

マウス胚性幹細胞 (ES 細胞) の分化誘導系を用いて, 催奇形性の報告の多い抗てんかん薬のバルプロ酸の毒性解析を行った。その結果, バルプロ酸は内胚葉, 及び中胚葉系への分化を抑制し, 外胚葉系の神経への分化に関しては逆に分化を促進することが明らかとなった。これら ES 細胞で観察されたバルプロ酸の各組織細胞分化に与える影響は, 胎児で観察された初期発生異常の過程と良く合致しており, 薬物の発生毒性を予測する上でマウス ES 細胞の分化システムは有用であることが示唆された。

緒言

近年, 薬物の毒性を解析する系として, これまでの齧歯類を中心とした実験動物に加えて, 種々の培養細胞が用いられている。中でも胚性幹細胞 (ES 細胞) は, 初期胚盤胞の将来胚胎を形成する内部細胞塊に起源を持ち, その分化誘導系は, 催奇形性因子に最も感受性の高い器官形成期の培養系と考えられるため, 薬物の胎児の初期発生への影響を調べる系として注目されている。マウス ES 細胞を用いた薬物評価系の中でもっとも実用化に近いレベルにあるのが, ドイツの Spielmann らにより開発された Embryonic Stem Cell Test (EST 法) である¹⁾。これは, マウス ES 細胞の心筋細胞への分化障害を指標とした *in vitro* 毒性試験方法であり, すでにヨーロッパ各国の研究機関 (EU Center for Validation of Alternative Methods; ECVAM) にてバリデーションテストが終了し, その有用性が証明されている²⁾。この方法は, 従来の動物実験を用いる方法と比較して, 短時間で原因物質の特定やその解析を行うことが可能であり, さらに動物実験代替法の観点からも Russel and Burch による 3Rs (Replacement, Reduction, Refinement) の提唱に沿ったものであると考えられる。またマウスの EST 法は, ヒトの発生毒性データとも高い相関性や再現性について認められている²⁾。

本研究では, 薬剤の毒性が各組織形成に与える影響を調べるため, 代表的な抗てんかん薬であり, 催奇形性の報告例の多いバルプロ酸を試験薬剤として, EST 法の培養系を利用したマウス ES 細胞の分化誘導系での詳細な毒性解析を行った。

研究方法

1. 細胞生存率の測定: 96-マルチウェルプレートに ES 細胞および分化したモデルとして NIH-3T3 線維芽細胞を 500 個/ウェルになるように分注し, バルプロ酸の希釈系列培養液にて培養した。3 日後, 5 日後に培地交換し, 10 日後に MTT 法にて細胞生存率を測定した。
2. 胚様体による細胞分化: バルプロ酸を添加した培養液に ES 細胞を懸濁し, ディッシュの蓋の内面に 750 細胞/20 μ l の懸濁滴を作成し, 蓋を裏返してディッシュに被せ, 湿潤状態で 37 °C で 3 日間懸滴培養した。この間, 液滴内の ES 細胞は凝集体 (胚様体, Embryoid Bodies ; EBs) を形成する。EBs をさらに 2 日間浮遊培養すると凝集した状態を保って増殖が進み, 容積が増加する。これらの EBs を 24 ウェルマルチプレートに 1 個ずつ移し, 各試験培養液にて静置培養を行った。5 日後に倒立型位相差顕微鏡にて各ウェル毎の心筋細胞の鼓動の有無により心筋細胞の分化を判定した後, 一部は免疫染色に, 残りは RNA 抽出を行い, RT-PCR 法にて各組織マーカー遺伝子の発現解析 (リアルタイム PCR 法による発現定量解析) を行った。

結果

1. 細胞生存率

ES 細胞, NIH-3T3 細胞共に, バルプロ酸の濃度依存的に生存率が低下した (図 1)。バルプロ酸の IC₅₀ 値は NIH-3T3 線維芽細胞で 3.25 mM, ES 細胞では 0.56 mM であった。形態については, 両細胞ともに密度が低下するほか, ES 細胞についてはバルプロ酸の濃度が高くなるにつれ, 分化誘導前の ES 細胞様の非常に小さい球形の細胞が多く観察されるようになった (図 2, 上段)。NIH-3T3 細胞は, バルプロ酸の高濃度添加群で細胞の萎縮が見られた (図 2, 下段)。

2. 各組織マーカー遺伝子の発現解析

ES 細胞から作成した胚様体 (EBs) を定着培養して分化させた細胞 (10 日目) を用い, RT-PCR (リアルタイム PCR) 法による代表的な各組織のマーカー遺伝子の発現解析, 及び収縮運動による心筋細胞の確認, 組織特異的マーカーによる抗体染色を行った (図 3, 4, 5)。未分化マーカーである Sox2, Oct4 は, いずれもバルプロ酸の濃度依存的に増加した (図 3- (1))。また内胚葉については, 代表的なマ-

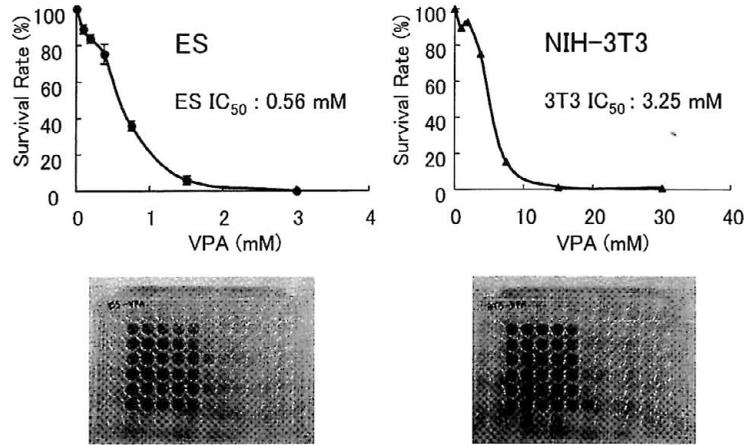


図1 細胞生存率の測定

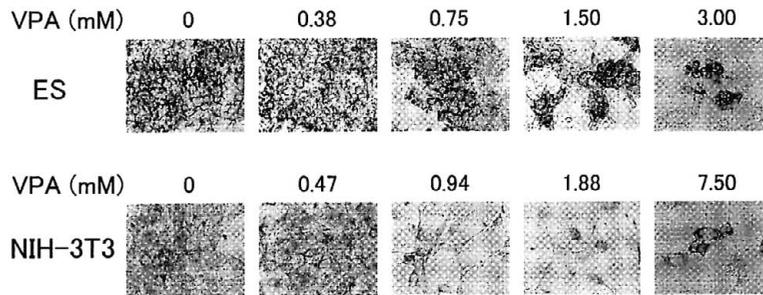


図2 VPA投与時のES細胞, NIH-3T3細胞の形態変化(投与後5日目)

カーであるGATA6, TTR, AFP, albuminは全てバルプロ酸の濃度依存的に減少した(図3-(2))。中胚葉に関してはBMP4, Nkx2.5, MLC-2v, ANFはバルプロ酸の濃度依存的に減少し、骨格筋のマーカであるMyoDに関してはいづれの濃度においても全く発現が認められなかった(図4-(1))。心筋細胞についてはバルプロ酸の濃度依存的に減少した(図4-(2))。以上のように、内胚葉、中胚葉への分化に関しては、バルプロ酸は一様な抑制傾向を示した。しかしながら、外胚葉由来である神経に関しては全く逆の結果を示した。この分化誘導系に用いた培養液は本来心筋を分化誘導するのに最適化されたものであるため高濃度の胎児牛血清(FBS)を含み、通常の培養条件下では神経細胞はほとんど誘導されない。しかしながら、バルプロ酸の添加により、ニューロンの特異的なマーカであるSynaptophysinやNFHは濃度依存的に上昇した(図5-(1))。この条件下では、グリア系のマーカ、例えばアストロサイトのマーカであるGFAP、オリゴデンドロサイトのマーカであるOlig2, DM20の発現は全く観察されなかった(図5-(1))。またニューロンのマーカであるneurofilamentの抗体により染色される細胞はバルプロ酸の濃度依存的に増加した(図5-(2))。但し、GFAPの抗体で染色される細胞は全く観察されなかった。

考察

バルプロ酸の治療域の血中濃度は0.30-0.70 mMであり、NIH-3T3線維芽細胞に関してはIC₅₀値より大幅に低濃度であることから、この濃度域で細胞はほとんど影響を受けないと考えられる。これとは対照的にES細胞のIC₅₀値は治療域内にあり、細胞は大きく傷害されることが予想される。バルプロ酸に対する両細胞の感受性の違いについて、その原因の詳細については不明であるが、この結果はバルプロ酸が発生初期の胎児に催奇形性など強い毒性を有するのに対し、成人に対してはあまり副作用を生じないこととの相関が考えられる。また、バルプロ酸は内胚葉、中胚葉系には分化抑制を、外胚葉系の神経に関しては顕著な分化誘導傾向を示した。このようなバルプロ酸の初期発生過程における遺伝子発現に及ぼす異常な影響は、実際に胎児に観察される、神経管欠損、二分脊柱などの神経系、及び心血管系、泌尿器系、頭部、顔面など種々の奇形を生ずる原因と推察される。

このように、マウスES細胞を用いた分化誘導系で得られたバルプロ酸の毒性解析の結果は、動物実験やヒト臨床で認められた副作用と相関が見られた。以上より、ES細胞の*in vitro*分化誘導システムは、様々な薬物の胎児の初期発生に与える影響を迅速に感度良く予測できる有効な方法と考えられる。

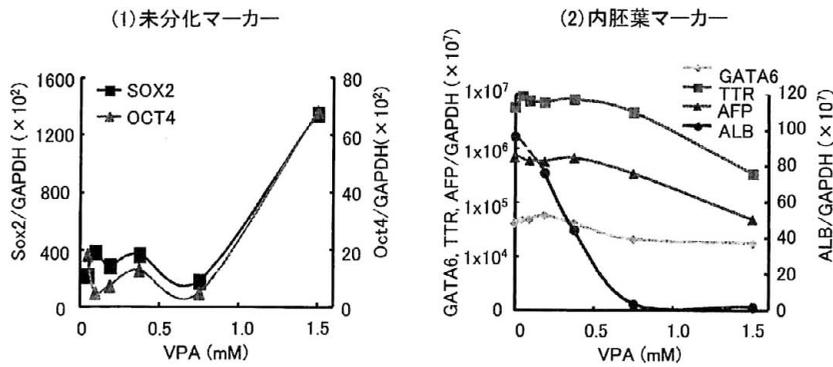


図3 組織特異的遺伝子（未分化，内胚葉マーカー）の発現解析

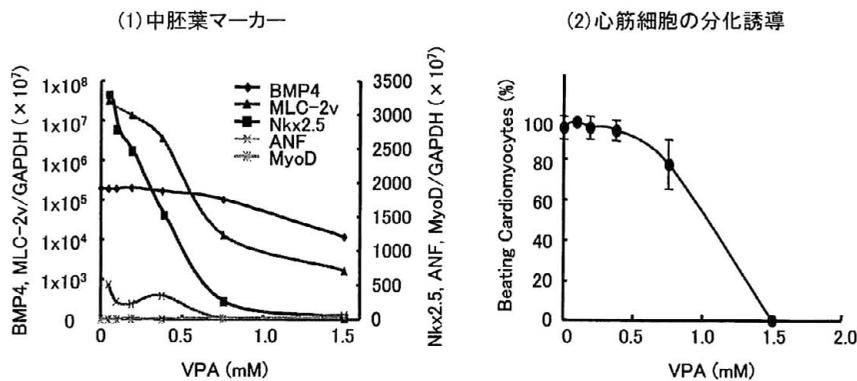


図4 組織特異的遺伝子（中胚葉マーカー）の発現解析，及び心筋細胞の分化誘導

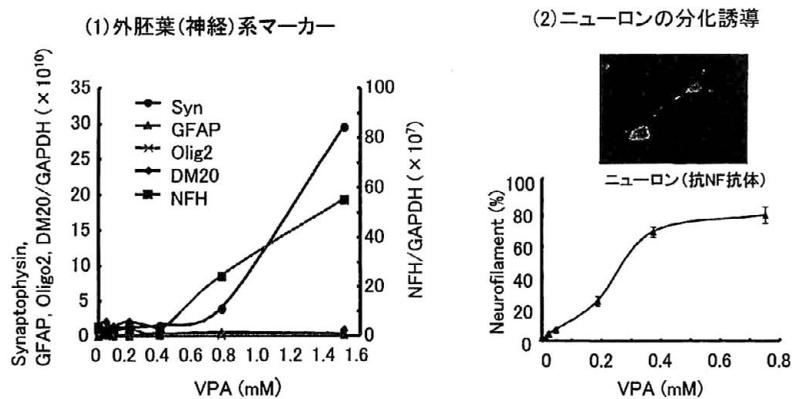


図5 組織特異的遺伝子（外胚葉（神経）マーカー）の発現解析，及び，ニューロンの分化誘導

文献

- 1) Spielmann H, Pohl I, Doring B, Liebsch Mand Mol-denbauer F. The embryonic stem cell test (EST), an in vitro embryotoxicity test using two permanent mouse cell lines: 3T3 fibroblasts and embryonic stem cells. In Vitro Toxicology 1997; 10: 119-127.
- 2) Buesen R, Visan A, Genschow E, Slawik B, Spielmann H, Seiler A. Trends in improving the embryonic stem cell test (EST): an overview ALTEX 2004; 21: 15-22.

急性イソニアジド (INH) 中毒の1女児例

眞鍋正博¹⁾, 鈴木大雅¹⁾, 岡田 仁¹⁾, 安藤美智子¹⁾, 伊藤 進²⁾

1) 香川県済生会病院小児科, 2) 香川大学医学部小児科学講座

A Case of Acute Isoniazid Poisoning

Masahiro Manabe¹⁾, Taiga Suzuki¹⁾, Hitoshi Okada¹⁾, Michiko Ando¹⁾, Susumu Itoh²⁾

1) Department of Pediatrics, Kagawaken Saiseikai Hospital

2) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kagawa University

はじめに

イソニアジド (INH) は抗結核薬として広く使用されている。又、急性イソニアジド中毒はてんかん重積発作と見誤ることもある^{1,2)}。INHの副作用の発現率は5.4%程度で、その原因は、アレルギー性反応と、ビタミンB₆欠乏によるものと考えられている。急性中毒は誤って大量に服用した場合に発症し、強直間代性痙攣、代謝性アシドーシス、高血糖を3主徴とする症状を呈する^{3,4,5)}。今回2歳11ヶ月女児で過量投与により急性中毒症状を呈した1例を経験したので報告する。

現病歴

母親が肺結核にて入院、児はBCG接種(平成15年7月14日)済み、ツベルクリン反応(以後ツ反)7mm陰性にて平成17年4月15日よりINH(10mg/kg)の予防内服開始、同年8月1日ツ反14mm(硬結あり)、胃液TB-PCR検査陰性、胸部レントゲン写真正常にてINH(15mg/kg)、RFP(15mg/kg)、PZA(15mg/kg)の3剤による治療開始、尚、治療中ビタミンB₆(10mg)も同時併用されていた。9月22日20時頃

服薬、服薬後約30分に嘔吐、腹痛、21時頃より痙攣発作あり、救急車にて当院外来受診した。

現症

来院時、強直間代性痙攣(発現より約1時間持続)、顔色不良、チアノーゼあり、SaO₂91%、体重13kg、痙攣発作終了時心拍数144、呼吸数42、体温37.2°C、肺野ラ音あり、腹部平坦、肝脾腫なし、咽頭発赤なし

入院時検査成績

WBC 23,400/μl、静脈血ガスpH 7.035、PCO₂ 93.4Torr、BE -8.2mmol/Lの混合性アシドーシス、血糖211mg/dlと高値を示した。他に肝機能・電解質、髄液検査等は認められなかった(Table 1)。入院時脳波では右半球又は左半球、時に全般化する棘徐波複合、多棘徐波複合が出現し、高振幅徐波に移行する2~6分間の発作時記録が反復して認められた(Fig 1)。

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	234 × 10 ² /μl	TP	7.0 g/dl	BS	211 mg/dl
Neu	15.7 %	AST	27 IU/L	NH ₃	82 μg/dl
Ly	70.0 %	ALT	14 IU/L	IgG	809 mg/dl
Mo	3.3 %	Alp	619 U/L	IgA	46 mg/dl
Eo	10.1 %	γGTP	11 U/L	IgM	65 mg/dl
Ba	0.9 %	LDH	241 U/L	C3	103.4 mg/dl
RBC	390 × 10 ⁴ /μl	CPK	59 U/L	C4	16.3 mg/dl
Hb	11.4 g/dl	AMY	118 U/L	CH50	33 U/ml
Ht	32.5 %	TCHO	166 mg/dl	ANA	160 (HO, SP)
Plt	32.8 × 10 ⁴ /μl	TG	102 mg/dl	Liquor	
CRP	0.1 mg/dl	BUN	13.8 mg/dl	Cell	6 /3/μl
ESR	6 mm/hr	Cr	0.27 mg/dl	Protein	18 mg/dl
pH	7.035	UA	4.2 mg/dl	Glucose	90 mg/dl
pCO ₂	93.4 Torr	Na	142.9 mEq/L	Cl	120 mEq/L
BE	-8.2 mmol/L	K	3.98 mEq/L		
		Ca	8.9 mg/dl		
		Cl	110.8 mEq/L		
		P	7.1 mg/dl		

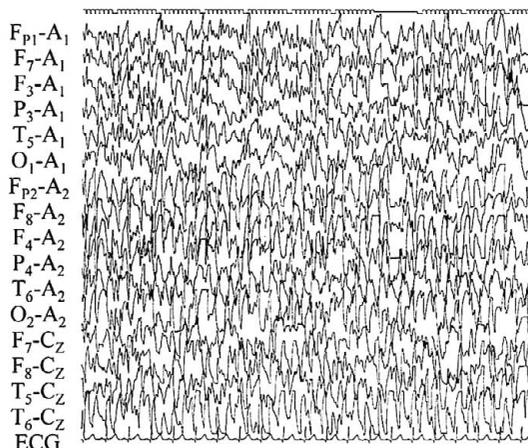
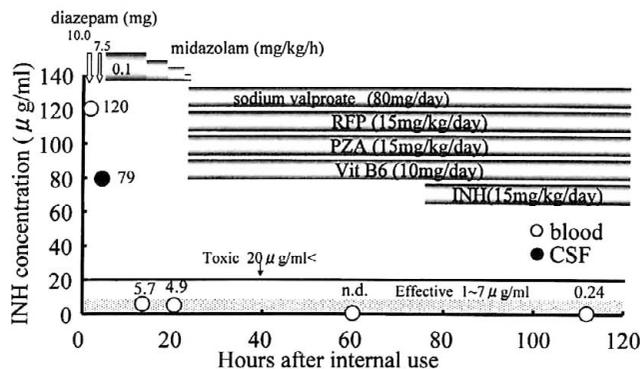


Fig1 EEG at 3 hours after internal use



(INH analyzed by HPLC with UV detection¹¹⁾)

Fig2 INH concentration after internal use

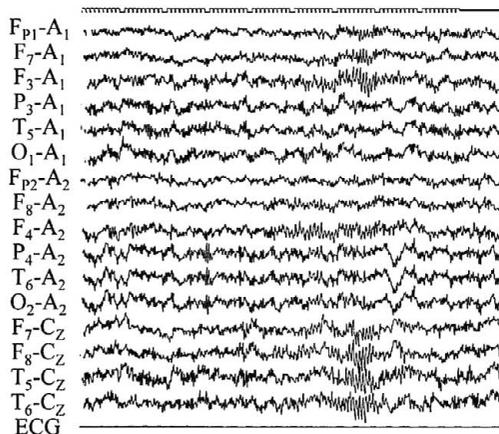
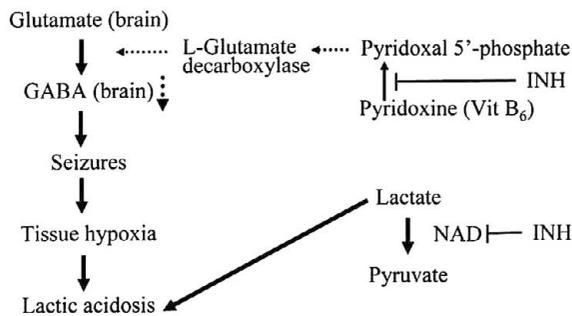


Fig3 EEG at 24 hours after internal use



(Ellenhorn MJ et al. Medical Toxicology. Elsevier Science Publishing, New York, 1988,364-372より改変)

Fig4 INHの毒性機構

入院後経過

痙攣重積を認めた為、CT、髄液検査施行後、ミダゾラム 0.1mg/kg/hrで開始した。翌朝になり昨夜の服用した薬が調剤薬局を変更し初めて使用した薬で指示量の十倍であることが判明したため血中濃度測定を行った。Fig2に経過とINHの血中の中毒量、最適濃度を示す。服用約2時間後の血液濃度が中毒下限量の約6倍の高値、又4時間後の髄液濃度が血液中毒下限量の約4倍の高値を示していた。児は翌朝覚醒時にはやや食欲低下は認められたものの全身状態改善、服用24時間後の脳波では、薬物による速波が全誘導に見られるが、紡錘波が認められており、明らかなepileptic dischargeは消失していた (Fig3)。痙攣発作なくミダゾラム暫時減量中止した。ミダゾラム中止後痙攣発作の再発を考慮してバルプロ酸を翌日夕より80mg/kgで開始した。また、RFP、PZA、ビタミンB6を再開、服用後3日目より再度INHも15mg/kgで再開した。INH中止後60時間の血中では感度以下で、再開12時間後の血中濃度は0.24µg/mlであった。混合性アシドーシス、高血糖は入院後12時間後では改善していた。又入院中肝機能障害、電解質異常は認めていない。

考察

Fig4にINHの毒性機構を示す⁷⁾。INHはビタミンB6の排泄促進、活性型ビタミンB6の活性化を阻害する。GABA産生にはグルタミン酸デカルボキシラーゼおよび補酵素として活性型ビタミンB6が必要であり、これによりGABA産生が低下、痙攣発作に対する感受性が上昇し痙攣が起こるとされている。又、INHは末梢組織での乳酸からピルビン酸の変換酵素NADを阻害する。

Table 2にINH中毒の臨床症状を示す⁷⁾。本症例では強直間代性痙攣、消化器系の腹痛、嘔気、嘔吐、代謝性アシドーシス、チアノーゼ、発熱 (入院後38.3℃に一度上昇)、白血球増加を患児に認めた。

Fig5は1992年にドナルドら⁸⁾が結核性髄膜炎の患者にINH20mg/kg投与しその血中及び髄液濃度を測定し検討したもの (平均±標準偏差 (例数))を示し、そこに我々の成績をプロットしたものです。服用1時間の血中濃度はドナルドたちの約6倍、髄液濃度も約6倍の高値を示していた。

INHは抗結核薬として広く使用されているが、その半減期は短く、又髄液移行についての記載は少ない^{9,10,11)}。我々は

Table2 INH中毒の臨床症状

神経系：めまい，言語障害，昏睡，譫妄，昏迷，見当識障害，失調，強直間代性痙攣，全身性痙攣，（通常の抗痙攣薬に抵抗性），瞳孔散大，眼振，光線過敏（photophobia），霧視，精神異常（psychosis） 消化器系：腹痛，嘔気，嘔吐 肝臓：肝機能障害 代謝性アシドーシス：時に通常量の重炭酸補充では改善不能な乳酸アシドーシス 呼吸・循環・腎臓：ショック，呼吸不全，乏・無尿，頻脈，チアノーゼ 発熱： 検査の異常：尿糖，ケトン尿，蛋白尿，低カリウム，高カリウム，白血球増多，トランスアミナーゼ上昇，アニオンギャップ上昇，浸透圧ギャップ上昇

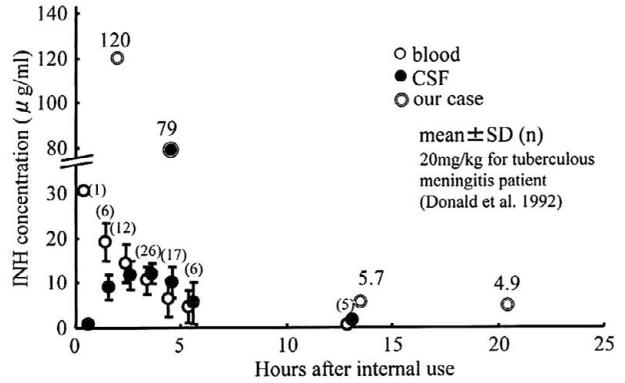


Fig5 INH concentration in plasma & CSF after internal use

髄液中の濃度を測定，血中濃度と比較してその多くが髄液移行していることが判明した。常用量ではその髄液移行を検討する機会は少なく，その濃度における報告は非常にまれである。今回，我々は調剤ミスによる大量服用の児における血液中，髄液中の濃度を検討することが出来たので報告した。

文献

- 1) Caksen H, Odabas D, Erol M, Anlar O, Tuncer O, and Atas B. Do not overlook acute isoniazid poisoning in children with status epilepticus. J Child Neurol 2003 ; 18 : 142-143.
- 2) Olson KR, Kearney TE, Dyer JE, Benowitz NL and Blanc PD. Seizures associated with poisoning and drug overdose. Am J Emerg Med. 1994 ; 12 : 392-395.
- 3) 瀬尾憲正，白永潤，加藤浩子，他. 急性イソニアジド中毒の1症例. ICUとCCU 1983 ; 7 : 923-927.
- 4) 清田和也，濱邊祐一. 抗結核薬大量服用により痙攣発作，肝機能障害をきたした1例. 中毒研究 2001 ; 14 : 57-60.
- 5) Romero JA, Kuczler FJ Jr. Isoniazid overdose : recog-

nition and management. Am Fam Physician 1998 ; 57 : 749-752.

- 6) Sadeg N, Pertat N, Dutertre H, Dumontet M. Rapid specific and sensitive method for isoniazid determination in serum. J Chromatogr B 1996 ; 675 : 113-117.
- 7) 清田和也. 【急性中毒 的確な治療のために】医薬品イソニアジド (INH). 救急医学 2001 ; 25 : 212-213.
- 8) Donald PR, Gent WL. Cerebrospinal Fluid Isoniazid Concentration in Children With Tuberculous Meningitis : The Influence of Dosage and Acetylation Status. Pediatrics 1992 ; 89 : 247-250.
- 9) Ellard GA, Humphries MJ, Allen BW. Cerebrospinal Fluid Drug Concentrations and the Treatment of Tuberculous Meningitis. Am Rev Respir Dis 1993 ; 148 : 650-655.
- 10) Alvarez FG, Guntupalli KK. Isoniazid overdose : four case reports and review of the literature. Intensive Care Med 1995 ; 21 : 641-644.
- 11) LoDico CP, Levine BS, Goldberger BA and Caplan YH. Distribution of isoniazid in an overdose death. J Anal Toxicol 1992 ; 16 : 57-59.

小児科病棟における医薬品適応外使用の実態調査

藤田 彩子¹⁾, 千葉 幹夫¹⁾, 山路 昭¹⁾, 中川 雅生²⁾

1) 滋賀医科大学医学部附属病院・薬剤部

2) 滋賀医科大学医学部附属病院・治験管理センター・小児科

Investigative Studies on Off-label Use in Pediatric Inpatients

Ayako Fujita¹⁾, Mikio Chiba¹⁾, Akira Yamaji¹⁾, Masao Nakagawa²⁾

1) Department of Hospital pharmacy, Shiga University of Medical Science

2) Department of Pediatrics & Clinical Trial Center, Shiga University of Medical Science

要旨

小児科病棟における医薬品の適応外使用の実態を把握するため、全処方医薬品のうち適応外の処方をされていた医薬品の割合、及び小児科医の適応外使用に対する認識についてアンケートにより調査した。2006年3月1日から同年6月30日の4か月間に滋賀医科大学医学部附属病院小児科病棟に入院した患者数は218人で、処方された薬剤は237品目のべ1,756剤であった。全処方薬剤237品目中151品目(63.7%)が適応外であり、その内訳は、注射剤106品目中72品目(67.9%)、内服薬87品目中52品目(59.8%)、外用剤44品目中27品目(61.4%)であった。また、全処方薬剤のべ1,756剤中842剤(47.9%)が適応外であり、内訳は、注射剤913剤中361剤(39.5%)、内服薬639剤中436剤(68.2%)、外用剤204剤中45剤(22.1%)で、注射剤や外用剤に比べ内服薬に適応外使用が多い傾向がみられた。

アンケートを送付した小児科病棟主治医15名のうち13名から回答が得られた。各医師が実際に処方した適応外使用の例を示し、それが適応外使用であったことの認識についてたずねたところ、5名は適応外であることを認識していたが、8名は適応外であることを認識していなかった。適応外使用であることを認識していた医師5名のうち、適応外である理由を理解していた医師は3名のみであった。また、認識のあった医師5名のうち、3名が『他に適当な薬剤がなかったため』、2名が『文献で有効と記載されているため』適応外ながら処方したと回答した。

これらの結果から、小児科病棟で使用されている医薬品の6割以上が適応外である現状と小児科医の適応外使用に対する認識の低さが明らかとなった。

今後、医薬品の小児への適応拡大を推進していくと同時に小児の診療に携わる医師の適応外使用に対する認識を高める必要があると考えられた。

はじめに

わが国における小児の医療用医薬品開発の現状は孤児的状态(Therapeutic orphan¹⁾)にあり、臨床現場では適応外使用を余儀なくされていることが多い。近年、小児領域の適応外使用についての関心が高まりつつあり、その実情を調査した報告²⁾や適応外使用解決に向けた取り組みがなされるよ

うになってきている。しかし、小児医療の現場では、いまだ適応外使用についての認識が高いとは言えず、適応外使用を改善するための啓発活動が必要である。

そこで、小児科病棟における適応外使用の実態を把握するため、全処方医薬品のうち適応外の処方をされていた医薬品の割合について調査した。また、小児科病棟に勤務する小児科医の適応外使用に対する認識についてもアンケートにより調査したので報告する。

対象と方法

1) 入院処方薬剤の適応外使用調査

滋賀医科大学医学部附属病院小児科病棟において、2006年3月1日から同年6月30日の4か月間に入院した全ての患者の疾患名、年齢、処方された薬剤の用法・用量について調査し、全処方医薬品のうち適応外であった医薬品の割合、また全処方薬のうち適応外の処方の頻度について検討した。医薬品の適応外使用の判定については、添付文書の記載内容に基づき、下記の①～④に当てはまるものとした^{3,4)}。

- ①承認を受けている効能・効果および用法・用量以外の目的で使用する場合
- ②小児に対する外用が禁忌となっている医薬品を使用する場合
- ③医療用医薬品として認められていない院内製剤、個人輸入医薬品、試薬等を使用する場合
- ④添付文書中の「使用上の注意」に「小児に対する安全性が確立されていない」等の記載がされている医薬品

2) 小児科医の適応外使用に対する認識についてのアンケート調査

滋賀医科大学医学部附属病院小児科病棟に勤務する小児科医15名を対象に、小児科医の適応外使用に対する認識を検討するため、自記式のアンケート(図1)調査を実施した。

質問の概要は以下のとおりである。

質問1. 卒後年数

質問2. 医薬品の小児適応に関する添付文書の記載を知っていたかどうか

質問3. 小児の適応外使用の頻度について

現在、小児に使用できる医薬品は限られています。
 そこで、滋賀医科大学医学部附属病院小児科病棟に入院中の子供さんに処方された医薬品の調査をさせていただきました。この結果につきましてはまとも次第報告させていただきますが、処方されました先生方に以下のアンケートにお答えいただき、先生方の小児用医薬品に対するお考えをおききたいと思っております。お忙しいところ、誠に恐縮ですがよろしくご回答のほどお願い申し上げます。該当するものに○をお付けください。

1. 卒後年数
 2年未満 2年以上5年未満 5年以上10年未満 10年以上
2. 医薬品の添付文書に小児の適応について記載されているのをご存知ですか?
 知っている 知らない
3. 小児の適応外使用はどれくらいの頻度と思われるか?
 20%以下 約30% 約50% 約70% 約90%
4. 先生が入院中の患者様に処方されました○○につきまして、小児の適応がないことをご存知でしたか?
 知っていた 知らなかった
5. 知っていたとお答えになられた先生にお尋ねします。
 ①知っていて処方された理由が以下のどれでしょうか?
 他に適当な医薬品がなかった 文献で有効であると記載されている
 その他
 ②保険上どのように対処されたでしょうか
 特に対処しなかった 成人で承認されている保険病名をつけた
 その他
6. 知らなかったとお答えになられた先生にお尋ねします。
 成人と小児で医薬品適応が異なることをご存知ですか
 知っている 知らない
7. 先生の処方ではなぜ適応外だと思われるか
 未承認の効能 未承認の用法(剤型変更) 未承認の用量
 以上です。有難うございました。 小児科 中川・薬剤部 藤田

図1 小児用医薬品使用に関するアンケート調査

質問4.(実際に各医師が入院中の患者に処方した適応外の医薬品を例示し,) 適応外の認識があったかどうか

質問5.「知っていた」場合 処方理由と医療保険への対応

質問6.「知らなかった」場合 成人と小児で医薬品適応が異なることの認識の有無

質問7. 適応外である理由

質問項目の4.以降は、実際にアンケート調査を依頼された個々の小児科医が行った適応外使用の医薬品を例示し、適応外使用であったことの認識、適応外使用である理由、適応外使用に対する健康保険上の対策について調査する内容とした。

結果

1) 入院処方薬剤の適応外使用調査

全入院患者数は218人で、処方された薬剤は237品目のべ1,756剤であった。237品目のうち、注射剤は106品目、内服薬は87品目、外用剤は44品目であった。全処方薬剤237品目中、151品目(63.7%)が適応外であり、その内訳は、注射剤106品目中72品目(67.9%)、内服薬87品目中52品目(59.8%)、外用剤44品目中27品目(61.4%)であった(図2)。

全処方薬剤のべ1,756剤中、842剤(47.9%)が適応外であった。内訳は、注射剤913剤中361剤(39.5%)、内服薬639剤中436剤(68.2%)、外用剤204剤中45剤(22.1%)(図3)で、注射剤や外用剤に比べ内服薬に適応外使用が多い傾向がみられた。

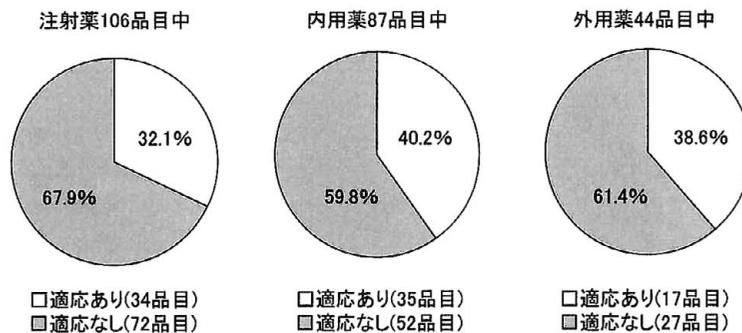


図2 全処方薬剤237品目の種類別内訳

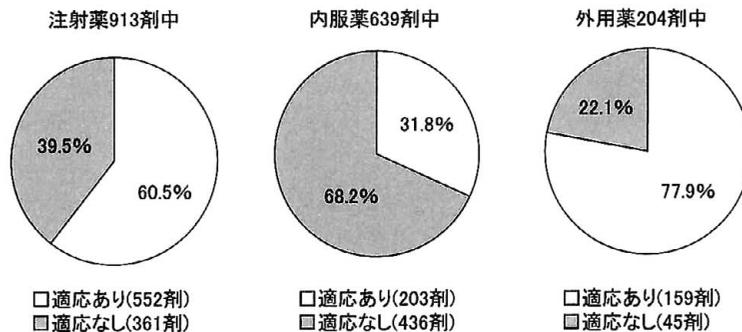


図3 全処方薬剤のべ1756剤の種類別内訳

表1 当院小児科で使用頻度の高かった適応外使用法

薬剤名	小児科病棟でよく使用された適応外の使用法
ミダゾラム	鎮静・痙攣発作
ジクロロ酢酸ナトリウム	ミトコンドリア異常症
メトレキサート	若年性関節リウマチ
エピネフリン	クループ症候群
ファモチジン	ステロイドと併用し消化性潰瘍予防
クエン酸フェンタニル	麻酔・鎮痛・鎮静
ジピリダモール	小児糸球体腎炎
マレイン酸エナラプリル	心疾患に伴う心不全
レボドパ	L-dopa負荷試験
レーアスバギナーゼ	筋肉注射
ST合剤	カリニ肺炎の治療及び予防

表2 小児科アンケート調査結果一覧

適応外医薬品名	適応外基準理由	質問1 卒後年数	質問2 添付文書の記載の適応の小児	質問3 適応外頻度の予想	質問4 適応外使用の認識	質問5-① 適応外と知って使用した理由	質問5-② 保険上の対処	質問6 成人と小児で医薬品適応が異なることについて	質問7 適応外使用理由	適応外使用理由の理解
ワーファリン錠粉砕	未承認の効能	10年以上	知っている	20%以下	なし			知っている	剤形変更	なし
トブラム注射液	未承認の効能	10年以上		50%	あり	文献で有効 &実際の経験上効果あり	成人で承認されている 保険病名をつけた		未承認の用量	なし
トパール細粒	未承認の効能	10年以上		50%	なし			知っている	無回答	なし
ジフルカンカプセル粉砕	未承認の効能	10年以上		70%	あり	文献で有効であると記載されている	成人で承認されている 保険病名をつけた		無回答	なし
グリチロン錠粉砕	剤形変更	10年以上		50%	あり	他に適当な医薬品がなかった	成人で承認されている 保険病名をつけた		無回答	なし
オムブラル錠粉砕	未承認の効能	5~9年		50%	あり	他に適当な医薬品がなかった	成人で承認されている 保険病名をつけた		未承認の用量	なし
トパール細粒	未承認の効能	5~10年		30%	なし			知っている	未承認の用法	なし
グリチロン錠粉砕	未承認の効能	2~4年		50%	なし			知っている	剤形変更	なし
ジフルカンカプセル粉砕	未承認の効能	2~4年		30%	あり	他に適当な医薬品がなかった	成人で承認されている 保険病名をつけた		未承認の用量	なし
トパール細粒	未承認の効能	2~4年		70%	なし			知っている	未承認の効能	あり
ドルナー錠粉砕	未承認の効能	2~4年		90%	なし			知っている	未承認の効能	あり
ガスター散	未承認の効能	2~4年		30%	なし			知っている	未承認の効能	あり
リンデロン点眼液吸入	剤形変更	2~4年		70%	なし			知っている	未承認の効能	なし

当院小児科病棟で適応外使用の頻度が高かった薬剤とその適応外となった使用法を表1に示した⁴⁾。

2) 小児科医の適応外使用に対する認識についてのアンケート調査の結果(表2)

アンケートを送付した病棟主治医15名のうち13名(86.7%)から回答が得られた。回答した医師13名すべてが医薬品の添付文書に小児の適応の記載があることを知っていた。

小児の適応外使用の頻度について、20%以下と推定していた医師は1名、約30%と推定した医師は3名、約50%と推定した医師は最も多く5名、約70%と推定していた医師は3名、約90%とした医師は1名であった。

次に、各医師が実際に処方した適応外使用の例を示し、それが適応外使用であったことの認識についてたずねたところ、5名は適応外であることを認識していたが、8名は適応外

であることを認識していなかった。適応外であることを認識していた医師5名のうち、適応外である理由を理解していた医師は3名のみであった。また、認識のあった医師5名のうち、3名が『他に適当な薬剤がなかったため』、2名が『文献で有効と記載されているため』適応外ながら処方したと回答した。医療保険への対応策として、適応外使用の認識のあった医師5名全員が成人で承認されている病名を付けていた。

考察

滋賀医科大学医学部附属病院小児科病棟における入院処方調査の結果から、処方医薬品の63.7%が適応外であること、のべ件数で全処方薬の47.9%が適応外使用されていたことが明らかになった。これは、今までに小児の領域で適応外使用の頻度を調査した報告^{1,3)}、とよく一致した数字であった

た。のべ件数では約半数が適応外であるにとどまったが、その理由は入院患者でよく処方される注射剤、特に点滴用の製剤や抗菌剤が小児の適応を有しているためと考えられた。

今回、医薬品の処方実態調査と同時に処方する医師に対しアンケート調査を実施したことから、小児の薬物療法において問題となっている医薬品の適応外使用に対する医師の認識の低さが明らかとなった。13名のうち8名が適応外の処方を行っていることに対する認識がなく、成人で承認されている効能・効果で小児も適応が認められていると考えていたことが明らかとなった。小児科医に適応外の正確な意味を理解させ、添付文書の小児に対する使用上の注意、小児の用法・用量の記載について注意を払うよう改めて啓発を行う必要があると考えられた。

一方、適応外の認識が合っても、他に適当な医薬品がないため仕方なく適応外使用を行っている現状も改めて明らかになった。

例えば、塩酸ドキシプラムのように小児に対し禁忌となっている医薬品が文献⁵⁾では有効とされ、実際の使用経験でも有効と判断され使用されている。

また、レボドパは、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究班」による「成長ホルモン分泌不全性低身長症 診断の手引き」⁶⁾により用法・用量が設定されているにもかかわらず、添付文書の効能・効果には『パーキンソン病、パーキンソン症候群』の記載しかなく、使用上の注意の項目にも小児等への投与の記載はなかった。

このような医薬品の小児への適応拡大を進めていくことは重要と思われるが、そのためには適応外使用した場合の有効性や安全性について系統だてた調査をしていく必要があると考えられた。

適応外の頻度を高くしている大きな理由として剤型変更が

ある。錠剤・カプセル剤はあっても散剤が無い場合、われわれ薬剤師は粉碎・脱カプセルの手技を行わねばならないが、錠剤粉碎・脱カプセル後の薬物の体内動態のデータはない。さらに、錠剤・カプセル剤の成分、粉碎機・散剤分包機の種類、また調剤者の手技によっては必要とする薬品量が回収できているのかという不安もある。本来、剤型変更を含め適応外の処方がなされた場合、医師への疑義照会をすべきと考えられるが、医師の裁量権、患者や家族の待ち時間を考慮すると実際には困難と思われる。

今回のアンケートは小児科病棟に勤務する小児科医を対象に行ったが、小児科以外で小児の薬物療法に携わる医師の適応外使用に対する認識はさらに低いのではないかと推測される。今後、小児科以外の医師に対しても、医薬品の適応外使用の認識を深めていく必要があるだろう。

文献

- 1) Shirkey HC. Therapeutic orphans (Editorial comment). *J Pediatr* 1968 ; 2 : 119-120.
- 2) 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.
- 3) 辻 繁子, 森田修之. 小児薬物治療の処方実態と添付文書における安全性に関する記載. *月刊薬事* 2005 ; 47 : 89-97.
- 4) 石川洋一. 小児の処方実態調査を適応拡大に活かす—小児薬物療法データネットワーク研究の活用. *月刊薬事* 2005 ; 47 : 33-40.
- 5) 川瀬泰浩. 無呼吸発作—無呼吸発作に対する薬物療法. *小児の治療指針(増刊号)* 2006 ; 69 : 826-828.

超低出生体重児の脳室内出血および 動脈管開存症の発症予防（ランダム化比較試験）

平野 慎也^{1,2)}, 藤村 正哲²⁾, 楠田 聡²⁾, 青谷 裕文²⁾

- 1) 大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科/臨床試験支援室
2) 新生児臨床研究ネットワーク

Randomized Controlled Trial for the Prevention of Intraventricular Hemorrhage and patent ductus arteriosus by Indomethacin in Japanese Extremely Low Birth Weight Infants.

Shinya Hirano^{1,2)}, Masanori Fujimura²⁾, Satoshi Kusuda²⁾, Hirofumi Aotani²⁾

- 1) Osaka Prefectural Hospital Organization Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health
2) Department of Neonatal Medicine / Clinical Trials Office

要旨

新生児医療、特に超低出生体重児の医療においてその予後を左右する合併症の1つに脳室内出血がある。わが国における新生児集中治療施設を持つ医療機関で構成された新生児臨床研究ネットワークにて、インドメタシンによる超低出生体重児の脳室内出血および動脈管開存症の発症予防効果を検討するため、プラセボ対照並行群間ランダム化二重盲検比較試験を行った。結果、出生後早期からのインドメタシン投与により、有害事象を増加させることなく、重症脳室内出血は半減させることができた。特に在胎27週未満（800g未満）のカテゴリーにおいて重症脳室内出血の予防に有効であった。

超低出生体重児の集中治療に新しい戦略が求められている現在、インドメタシン早期投与は重要な役割を果たすことが期待できる。

緒言

周産期医療の進歩に伴い、より未熟で、よりハイリスクの新生児が新生児集中治療室（NICU）に入院するようになり、ますます小さな超低出生体重児に対しても、救命のみならず後遺症なく生存することの重要性をいっそう認識させられる時代となった。超低出生体重児においては、出生後の急性期管理において、いかに合併症を予防するかが大きく児の予後を左右する。その合併症の1つに脳室内出血がある。脳室内出血は脳の実質障害をもたらす、その頻度は超低出生体重児の約4分の1にも達しようかという重要な疾患で、脳室内出血例のうち、特に死亡あるいは脳性まひと精神発達遅延をもたらす危険の大きい重症の出血はそのうち約半分を占めており、わが国全体で、年間の超低出生体重児の出生数から計算して約350名と推計される。これまで、さまざまな脳室内出血を予防する方法が試みられてきたが、それらの多くは、一般的な治療として周産期の管理法を改善するという間接的な介入の結果として期待されたもので、特異的な予防法に関して有効性は確定しておらず、一般に実用化されるには至っていないものであった。

近年、脳室内出血予防法の1つとして、動脈管開存症に

適応とされるインドメタシンを出生後早期から低用量で数日投与し、有効であったという研究が相次いで報告されてきた^{1,2,3)}。2つのランダム化比較試験^{2,3)}は、それぞれで対象と投与方法は若干違いますが、インドメタシンの脳室内出血予防効果を証明し、かつ副作用はどちらも両群で差はなかったとしている。しかし、コクランレビュー¹⁾によると投与方法と投与対象になお検討の余地があるとされていた。

そこで、わが国でも新生児臨床研究ネットワークを組織し、さらに副作用を抑える投与方法での検討など、インドメタシンの脳室内出血予防効果を検討するため、プラセボ対照並行群間ランダム化二重盲検比較試験を実施した。

目的

「インドメタシンを用いた脳室内出血予防法」の安全で有効な投与方法・投与対象を確立するため、新生児臨床研究ネットワーク（Neonatal Research Network Japan）の参加21施設で、並行群間ランダム化二重盲検比較試験を実施する。

出生後早期からインドメタシンあるいはプラセボを低用量で6時間持続投与し、重症脳室内出血（3・4度）と動脈管開存症の発症予防効果、1歳半、3歳での発達予後を比較検討する。

対象および方法

以下の「選択基準」に合致し、かつ「除外基準」に該当せず、かつ「保護者の文書同意が得られた」症例はすべて試験薬の投与を受ける対象とした。

1. 選択基準（下記5項目のすべてを満たす）
 - 1) 400g以上、1,000g未満の超低出生体重児
 - 2) 在胎期間22週0日以上の上出生
 - 3) 在胎別出生体重基準値の標準偏差 $-1.99SD$ 以上。但し24週未満は全例
 - 4) 投与開始予定が生後6時間以内
2. 除外基準
 - 1) 生後6時間以内に脳室内出血3度または4度が診断された症例。
 - 2) 積極的治療の適応となる動脈管開存症の判明している

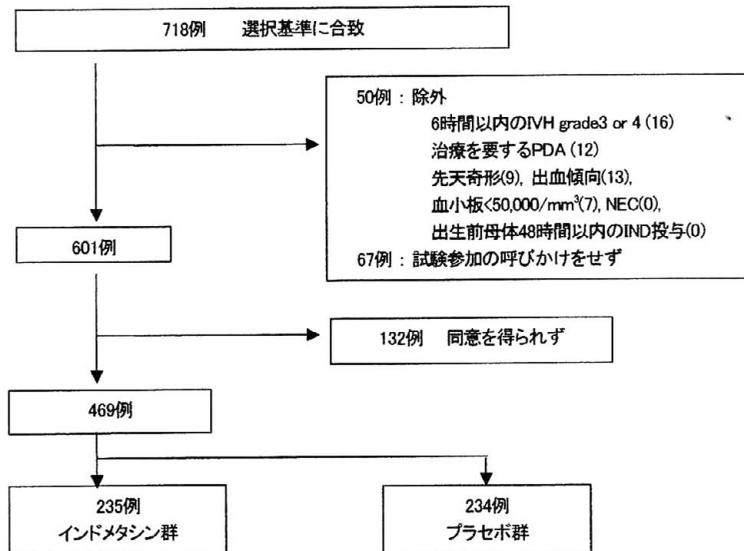


図1 症例登録の流れ

症例

- 3) 出血傾向の明らかな症例
- 4) 血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 未満の症例
- 5) 壊死性腸炎（臨床的，またはレントゲンの）の症例
- 6) 大奇形，あるいは心臓・腎臓など内臓形態異常のある症例，胎児水腫
- 7) 母体に分娩前48時間以内にインドメタシンやプロスタグランディン合成阻害剤を投与した例
- 8) その他担当医が対象として不適切と判断した症例。

方法

1. 登録および症例の割付け

新生児臨床研究ネットワークが独自に開発した，インターネットを通じての中央登録割付システムを用いた。

症例の登録は新生児臨床研究ネットワークのホームページ上で行い，割付けは最小化法により，施設，1分後アプガースコア（0～3/4～），在胎期間（22～，24～，27～），性別，出生場所（院内/院外）を層別化因子とし，あらかじめ定められた計算法に基づいてコンピュータにより自動的に行った。

2. 試験薬および投与方法

試験薬は静注用インドメタシンナトリウムまたは偽薬とし，生後6時間以内に投与を開始し，試験薬 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ を6時間かけて持続静注（1回目），以後24時間毎に追加の6時間持続投与を2回，24時間毎に合計3回の投与をおこなった。

3. 統計解析

結果の統計解析はintent-to-treatの原則に則り，Fisher's exact test および multiple regression modelを用いたロジスティック回帰分析を行った。

結果

登録症例の流れを図1に示した。

1999年11月から2003年8月の間で，718例が選択基準を満たし，50例が除外され，67例には試験参加の呼びかけをしなかった。のこり601例のうち同意の得られた469例がエントリーされインドメタシン群に235例，プラセボ群に234例が割付けられた。

表1に両群の周産期因子を示した。在胎期間，出生体重，性別，出生場所，アプガースコア1分，5分，初産，胎児数，分娩様式，分娩前ステロイド投与， -1.5SD 未満のIUGR，RDS，気胸，日令0～6のサーファクタント投与，日令0～6のフェノバルビタール投与に両群において差は見られなかった。

主要評価項目である日令7未満の脳室内出血3度，4度，日令6の動脈管開存症の結果を表2に示した。重症脳室内出血（3・4度）の発症はインドメタシン群で16例，プラセボ群で32例であった。調整オッズ比は0.37（95%信頼区間は0.18～0.77）で，インドメタシン群において有意に重症脳室内出血を減少させた。また動脈管開存症においてもインドメタシン群で42例，プラセボ群93例とその発症率は有意に減少した。

その他の評価項目を表3に示した。日令28以内の重症脳室内出血において，2群間で有意な減少が見られた。日令7以内あるいは日令28以内の死亡については2群で差はなかったが，死亡あるいは重症脳室内出血については有意に減少が認められた。

脳室内出血3度4度と在胎期間についての関係を表4に示した。在胎27週未満の症例においてインドメタシン群でプラセボ群と比較して重症脳室内出血は有意な減少が見られた。27週以上の症例では27週未満に比べ，重症脳室内出血の発症のリスクは減少している。

表1 周産期因子

	インドメタシン (N=235)	プラセボ (N=234)	p value
在胎期間	26.1±1.5	26.2±1.6	N.S
出生体重	775.2±130.6	784.139.8	N.S
男 / 女	105 / 130	105 / 129	N.S
院内出生 / 院外出生	190 / 45	190 / 44	N.S
Apgar score (1分)	4.4±2.3	4.2±2.3	N.S
Apgar score (5分)	6.7±1.9	6.8±1.9	N.S
初産	119 (50.6%)	109 (46.6%)	N.S
単胎 / 多胎	189 / 46	188 / 46	N.S
経膣 / 帝切	64 / 171	68 / 166	N.S
分娩前ステロイド投与	103 (43.8%)	102 (43.6%)	N.S
出生体重<	28 (11.9%)	30 (12.8%)	N.S
RDS	182 (77.4%)	187 (79.9%)	N.S
気胸	5 (2.1%)	8 (3.4%)	N.S
日齢0-6のサーファクタント	190 (80.9%)	197 (84.2%)	N.S
日齢0-6のフェノバルビタール	114 (48.5%)	122 (52.1%)	N.S

表2 主要評価項目

	インドメタシン N / total N (%)	プラセボ N / total N (%)	Odds 比		
			Crude	Adjusted (95%CI)	p value
日齢7未満の IVH 3 or 4	16 / 235 (6.8%)	32 / 234 (13.7%)	0.46	0.37 (0.18-0.77)	0.007
日齢6のPDA	42 / 230 (18.3%)	93 / 229 (40.6%)	0.32	0.28 (0.18-0.45)	<0.001

表3 その他の評価項目

	インドメタシン (N=235)	プラセボ (N=234)	Odds 比		
			Crude	Adjusted (95%CI)	p value
日齢28以内の IVH 3 or 4	17(7.2%)	37(15.8%)	0.41	0.33 (0.16-0.66)	0.002
日齢7以内の死亡	6 (2.6%)	7 (3%)			
日齢28以内の死亡	13 (5.5%)	16 (6.8%)			
死亡あるいは IVH 3 or 4	30 (12.8%)	47 (19.7%)	0.58	0.50 (0.29-0.86)	0.013

表4 IVH 3 or 4と在胎期間(週)

在胎期間(週)	インドメタシン (N=235)	プラセボ (N=234)	p value
	IVH3,4 / total N	IVH3,4 / total N	
22	0 / 1 (0%)	4 / 4 (100%)	0.0034
23	3 / 22 (13.6%)	7 / 18 (38.9%)	
24	3 / 35 (8.6%)	11 / 35 (31.4%)	
25	7 / 53 (13.2%)	5 / 33 (15.2%)	
26	3 / 48 (6.3%)	8 / 68 (11.8%)	
27~30	1 / 76 (1.3%)	2 / 76 (2.6%)	NS

表5 IVH 3 or 4と出生体重

出生体重	インドメタシン (N=235)	プラセボ (N=234)	p value
	IVH3,4 / total N	IVH3,4 / total N	
400g～	0 / 3 (0%)	4 / 8 (50.0%)	<0.001
500g～	3 / 19 (15.8%)	7 / 19 (36.8%)	
600g～	4 / 50 (8.0%)	8 / 37 (21.6%)	
700g～	5 / 54 (9.3%)	11 / 52 (21.2%)	
800g～	3 / 60 (5.0%)	5 / 61 (8.2%)	NS
900g～	2 / 49 (4.1%)	2 / 57 (3.5%)	

表6 副次的評価項目

Outcome	インドメタシン (N=235)	プラセボ (N=234)	p value
PG 阻害剤を要した PDA	49 (20.9%)	108 (46.2%)	<0.001
肺出血	10 (4.3%)	27 (11.5%)	0.004
脳室拡大	28 (12.0%)	45 (19.2%)	0.021
外科的結紮を要した PDA	17 (7.2%)	22 (9.4%)	NS
NEC	5 (2.1%)	9 (3.8%)	NS
PVL	9 (3.8%)	5 (2.1%)	NS
シャント or リザーバーを要する水頭症	3 (1.3%)	6 (2.6%)	NS

表7 有害事象

	インドメタシン (N=235)	プラセボ (N=234)	p value
日令7未満での有害事象	80	75	NS
乏尿 0.5ml/kg/hr	44	47	NS
電解質異常	27	14	0.034
BUN, クレアチンの上昇	14	16	NS
血糖値異常	9	4	NS

脳室内出血3度4度と出生体重の関係を表5に示した。出生体重800g未満の症例においてインドメタシン群はプラセボ群に比べ統計学的に有意に減少が見られた。出生体重800g以上の症例では2群において差は見られていない。

副次的評価項目の結果を表6に示した。プロスタグランディン合成阻害剤を要した動脈管開存症 (PDA)、肺出血、脳室拡大においてインドメタシン群がプラセボ群に比べ有意に減少が認められた。外科的結紮術を要したPDA、壊死性腸炎 (NEC)、脳室周囲白質軟化症 (PVL)、シャントあるいはリザーバーを要した水頭症においては2群において差は見られなかった。

日令7までの有害事象については表7に示した。高カリウム血症、低ナトリウム血症などの電解質異常を除き両群に差は認められなかった。

結論および考察

我が国の新生児医療領域で初めて実施した大規模な多施設臨床比較試験を成功裡に終了することができた。

超低出生体重児において出生後6時間以内の0.1mg/kgのインドメタシンの24時間毎、計3回の持続投与方法にて、重症脳室内出血（脳室内出血3度、4度）の発症を半減させることができた。特に在胎27週未満（出生体重800g未満）のカテゴリーにおいて有効であり、プラセボ投与に比べても有害事象を増加させることはなかった⁴⁾。

インドメタシンを投与して脳室内出血を予防しようとする治療法は、今までに研究され報告されている脳室内出血の特異的予防法の中では、最も効果的な薬物療法であると考えられる。もちろん副作用のない薬物療法はないが、それを十分考慮したうえでもなお、脳室内出血の発症リスクを抑えることの

利益がそれを上回ると考えられる対象について適応があると考えている。今回のわが国で最初の大規模なランダム化比較試験の結果からも、重症脳室内出血はインドメタシンの予防投与によりその発症を抑えることができるという結果が得られた。インドメタシンの早期予防投与は、重症脳室内出血、動脈管開存症発症の短期的予防効果に関しては、明らかに有効であるといえる。超低出生体重児の集中治療に新しい戦略が求められている現在、インドメタシン早期投与は重要な役割を果たすことが期待できる。

しかし、新生児に対して生後早期の治療に関わらず、その介入は発達予後と関連付けられて述べられなければならないとすれば、引用した大規模な臨床試験においても、インドメタシンの予防投与が脳性麻痺、発達遅延、視力障害、聴力障害などの神経学的な予後を有意に改善させたというエビデンスは得られていない。しかし、一方で悪化させたというエビデンスもない^{5,6)}。超低出生体重児の長期予後に最も影響を及ぼすと思われる重症脳室内出血発症の減少が達成されても、決して長期的な予後に反映していくものではないかもしれない。今後我々の症例において長期予後のデータの集積と分析を行っていく予定である。

謝辞

臨床試験の実施に御協力いただきました新生児臨床研究ネットワーク（脳室内出血予防班）の参加施設スタッフの皆様に深謝いたします。

〈参加施設〉

大阪府立母子保健総合医療センター
大分県立病院
大阪市立総合医療センター
長野県立こども病院
高槻病院 小児医療センター
群馬県立小児医療センター
倉敷中央病院
熊本市民病院
千葉市立海浜病院
旭川厚生病院
京都府立医科大学
JA 尾道総合病院
都立豊島病院
埼玉医科大学総合医療センター
東京医科大学病院
都立墨東病院周産期センター
自治医科大学附属病院
群馬大学附属病院
松戸市立病院
鹿児島市立病院

文献

- 1) Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Syst Rev* 2006: Issue 1.
- 2) Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, et al. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: A multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994; 93: 543-550.
- 3) Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al. Long term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344: 1966-1972.
- 4) Fujimura M, Hirano S, Aotani H, et al. Neonatal Research Network Japan. : Randomized Controlled Trial for the Prevention of Intraventricular Hemorrhage by Indomethacin in Japanese Extremely Low Birthweight Infants. *Pediatric Academic Societies Annual Meeting*. Washington, D. C. 2005.
- 5) Ment LR., Vohr B, Oh W, et al. Neurodevelopmental Outcome at 36 Months' Corrected Age of Preterm Infants in the Multicenter Indomethacin Intraventricular Hemorrhage Prevention Trial. *Pediatrics* 1996; 98: 714-718.
- 6) Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, et al. Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP) Investigators. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA* 2003; 289: 1124-1129.

一般演題(抄録)

- ・ 小児における未承認医薬品および適応外使用医薬品の処方実態調査
入倉 充・他
- ・ 食前・食後内服におけるミゾリビン血中濃度の相違
長谷川 慶・他
- ・ NICU における塩酸バンコマイシンの投与設計
近藤 裕一・他
- ・ 1 回接種量と血清抗体価からみた
0 歳児に対するインフルエンザ・ワクチン接種の免疫効果の検討
田中 敏博

一般演題(抄録)

小児における未承認医薬品および適応外使用医薬品の処方実態調査

入倉 充¹⁾, 八田 秀樹¹⁾, 重森 尚子¹⁾, 福田 照美^{1,2)}, 石塚 洋一¹⁾, 近藤 元三²⁾,
前田 俊英²⁾, 近藤 裕一³⁾, 川瀬 昭彦³⁾, 入江 徹美¹⁾

1) 熊本大学大学院医学薬学研究部 薬剤情報分析学分野

2) 熊本市立熊本市市民病院 薬剤部,

3) 熊本市立熊本市市民病院 新生児科

Unlicensed and Off-label Drug Uses in Pediatrics

Mitsuru Irikura¹⁾, Hideki Yatsuda¹⁾, Naoko Shigemori¹⁾, Terumi Fukuda^{1,2)}, Yoichi Ishitsuka¹⁾, Genzo Kondo²⁾,
Toshihide Maeda²⁾, Yuichi Kondo³⁾, Akihiko Kawase³⁾, Tetsumi Irie¹⁾

1) Department of Clinical Chemistry and Informatics,

Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

2) Department of Pharmacy, Kumamoto City Hospital

3) Department of Neonatal Medicine, General Perinatal Mothers and Children's Medical Center,
Kumamoto City Hospital

目的

小児の薬物治療で使用される未承認医薬品・適応外使用医薬品の問題は、日本に限らず世界中で報告されている。しかしながら本邦では、その定義すらあいまいで、臨床使用の実態把握や海外との比較が困難であった。本研究は海外で広く使用されている分類法をもとに熊本市立熊本市市民病院における最近の小児への処方状況を調査し、臨床現場でどの程度未承認および適応外使用が行われているか検討した。

方法

熊本市市民病院のオーダーリングシステム内のデータより、2004年1月1日から31日の期間に新生児医療センター以外の全診療科の外来および入院で15歳未満の小児に処方された全薬剤を抽出し、同一患者における同一薬剤の同一用量による一連の薬剤治療を1 episodeとして集計した。次に't Jong GW¹⁾らの分類法を参考に、未承認使用か適応外使用かを添付文書の記載内容にしたがって分類した。

結果

対象期間において、1108人の児に4373 episodesの薬物治療が実施された。このうち添付文書の記載から逸脱して処方された適応外使用は7.2%であったが、未承認使用は実に50.9%を占めていた。

考察

日本に於いても海外と同様に、未承認使用や適応外使用といった不適切な薬物の使用が臨床の現場で蔓延し、現在でも子どもたちにtherapeutic orphanの状況を強めていることが今回改めて確認された。今後は、前回報告した新生児医療センターの結果との比較や2005年の同期間での未承認・適応外使用実態の調査をおこなう予定である。

文献

- 1) 't Jong GW, Vulto AG, Hoog M, et al. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. *Pediatrics* 2001; 108: 1089-1093.

食前・食後内服におけるミゾリビン血中濃度の相違

長谷川 慶¹⁾, 坂井 智行¹⁾, 金本 勝義¹⁾, 落合 里衣¹⁾, 田村 啓成¹⁾,
濱崎 祐子¹⁾, 石倉 健司¹⁾, 幡谷 浩史¹⁾, 池田 昌弘¹⁾, 本田 雅敬²⁾

1) 東京都立清瀬小児病院 腎臓内科, 2) 東京都立八王子小児病院 小児科

A Difference of the Mizoribine Serum Concentration in the Internal Use Before and After the Meal

Kei Hasegawa¹⁾, Tomoyuki Sakai¹⁾, Katsuyoshi Kanamoto¹⁾, Ric Ochiai¹⁾, Hiroaki Tamura¹⁾,
Yuko Hamasaki¹⁾, Kenji Ishikura¹⁾, Hiroshi Hataya¹⁾, Masahiro Ikeda¹⁾ and Masataka Honda²⁾

1) Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital

2) Tokyo Metropolitan Hachioji Children's Hospital

はじめに

頻回再発型ネフローゼ症候群 (FRNS) を代表とする小児腎疾患においてミゾリビン (MZR) は、副作用発現頻度が少なく、シクロフォスファミドやシクロスポリン (CyA) と比較して長期投与の安全性が報告されている。CyA 投与方法が確立されてきた一方、MZR においては通常投与量で十分な血中濃度の得られない症例を認め、食前・食後内服のどちらが有用かは明らかでない。以前我々は FRNS に対して MZR 高用量治療で血中濃度の上昇と、有意に再発回数が減少する事を報告したが、今回 MZR を用いた食前・食後内服における血中濃度を検討し報告する。

対象および方法

当科で経過観察するネフローゼ症候群 19 例/全身性エリテマトーデス (SLE) 4 例/IgA 腎症 1 例の患児で MZR を投与した 24 例 (男 15 例, 女 9 例)。

発症年齢は 1 歳 4 ヶ月～15 歳 3 ヶ月 (中央値 5 歳 7 ヶ月), MZR 投与时年齢は 3 歳 3 ヶ月～27 歳 8 ヶ月 (中央値 11 歳 10 ヶ月)。体重当たりの MZR 1 回投与量は 2.1 - 9.5 mg/kg/dose (中央値 6.9 mg/kg/dose)。検査は原則入院で MZR は食前 30 分・食後 30 分の時点で内服し、内服前と内服 1 - 4 時間後まで 1 時間毎に採血した。

結果

MZR 投与における T_{max} は食前内服で 2.5 時間、食後内服は 3.0 時間であった。食後内服は食前と比べ MZR 血中濃度の 3, 4 時間値が有意に高く (p<0.01), 平均で 1 μg/ml 以上の差が認められた。MZR の体重当たりの 1 回投与量と C_{max} には相関関係があり、血中濃度 3 μg/ml 以上を目標とすると、計算式から予想される 1 回投与量は食後内服で 4.6 mg/kg/dose だった。

考察

MZR に関して食後内服は食前に比して血中濃度の上昇を認めた。MZR 投与方法として食後内服、分 1 投与が有用と考えられた。

NICUにおける塩酸バンコマイシンの投与設計

近藤 裕一¹⁾, 川瀬 昭彦¹⁾, 福田 照美^{2,3)}, 入倉 充³⁾, 入江 徹美³⁾, 湯川 榮二⁴⁾

1) 熊本市立熊本市民病院 新生児科, 2) 熊本市立熊本市民病院 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

4) 第一薬科大学 臨床薬剤学

Creatinine Based Dose Regimen for Vancomycin in NICU

Yuichi Kondo¹⁾, Akihiko Kawase¹⁾, Terumi Fukuda^{2,3)}, Mitsuru Irikura³⁾, Tetsumi Irie³⁾, Eiji Yukawa⁴⁾

1) Department of Neonatology, 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

4) Laboratory of Evidence-based Pharmacotherapy, College of Pharmaceutical Sciences, Daiichi University

目的

低出生体重児・新生児が重症感染症に罹患すると、しばしば呼吸循環不全、腎不全を合併する。このような患児に塩酸バンコマイシン（以下VCM）を使用すると、血中濃度に大きなばらつきがみられることを第32回本学会で発表した。今回、VCMを血清クレアチニン値に基づく投与法に変更した結果を報告する。

方法

当センターにおいてVCMの最低血中濃度（トラフ値）を測定した59名の83採血ポイントを、投与法変更前後に分けて比較した。前期；1999年3月以降、出生体重と生後日数を考慮した投与法による39名53ポイント。後期；2005年9月以降、Capparelliら（J Clin Pharmacol, 2001）の血清クレアチニン値を考慮した投与法の20名30ポイント。

結果

トラフ値を測定した時点での患児の修正在胎期間は、前期24.7-71.3週（中央値32.9週）。後期26.3-51.4週（33.1週）と有意差はなかった。トラフ値の有効域を5-15 μ g/mlとすると、前期では、53ポイント中25ポイント（47%）が中毒域、21ポイント（41%）が有効域、7ポイント（12%）が有効域以下となった。後期では、30ポイント中6ポイント（20%）が中毒域、19ポイント（63%）が有効域、5ポイント（17%）が有効域以下であった。前期と比較して後期において、中毒域が有意に減少し、有効域が有意に増加した。しかし有効域以下は減らなかった。

考察

Capparelliら方法は有用であるが、なお37%が有効域を外れる。彼らの対象の31%は28週以下であるが2歳未満の児まで含んでいる。低出生体重児・新生児の、さらに有効で安全なVCMの投与法を構築するには、より未熟な群を対象とした母集団解析が必要である。

1回接種量と血清抗体価からみた 0歳児に対するインフルエンザ・ワクチン接種の免疫効果の検討

田中 敏博

水戸協同病院 小児科, トロント小児病院 臨床薬理学部門

Efficacy of Influenza Vaccine for Infants : Analysis of Relation Between Volume of a Single Dose and Serum Antibody Titer

Toshihiro Tanaka

Department of Pediatrics, Mito Kyodo General Hospital
Division of Clinical Pharmacology & Toxicology,
The Hospital for Sick Children/University of Toronto

背景

インフルエンザ・ワクチン (FV) の1回接種量は, 本邦では年齢によって4段階に区分され, 0歳児は成人の1/5量である。しかし北米などでは, 接種量については2段階のみの区分で, 6~35ヶ月齢の児は成人の1/2量である。

目的

0歳児に対するFV接種の免疫効果を, 1回接種量の異なる他の年齢層と, 血清抗体価を指標にして比較検討する。

対象と方法

04-05シーズンの当科でのFV接種者のうち, 接種前後の採血に保護者(18歳以上は本人)より同意が得られた場合を対象とした。各被検者より1回目の接種当日と2回目(13歳以上は1回目)の接種の約一ヶ月後に採血し, 血清抗体価をHI法により測定した。

結果

接種前のHI抗体価は, 0歳児(1回接種量0.1mL, N=17, 平均8.2ヶ月)と1歳児(0.2mL, N=15, 13.3ヶ月)は全員, 各型について10倍以下であった。接種後の平均値は

0歳: ニューカレドニア18倍/ワイオミング11倍/上海13倍, 1歳: 19/13/14倍であった。学童(0.3mL, N=10, 9.0歳)と成人(0.5mL, N=16, 25.2歳)は接種前に大半が抗体を有しており, 接種後は学童: 640/735/130倍, 成人: 334/397/207倍であった。

考察

0歳児と1歳児では獲得された抗体価に有意差はなかったが, 学童・成人に比較すると著しく低値であった。接種・罹患歴に加えて1回接種量の差が要因と考えられる。FVの用法・用量は, 1950年代の全粒子型ワクチンによる強い副作用を勘案して定められたものままとなっている。HAワクチンが導入されて精製技術も格段に向上した現在, 安全性への懸念は低減されており, 乳幼児においては有効性の向上により目を向ける必要がある。

結論

年少児, 特に0歳児へのFV接種量は, 増量する方向で検討すべきである。

《研究協力》財団法人 阪大微生物病研究会

イブニングセミナー

- ・ワクチン開発の流れ，現状と将来
上田 重晴
- ・医薬品医療機器総合機構におけるワクチンの承認審査
東 雄一郎・他
- ・実用化ワクチンの最近の知見
神谷 齊

イブニングセミナー

ワクチン開発の流れ、現状と将来

上田 重晴
(財) 阪大微生物病研究会

Process of Developing Vaccines, its Present and Future

Shigeharu Ueda
Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University

はじめに

ジェンナー、パスツール以来、多くの感染症の脅威がワクチンによって和らげられてきた。感染症の予防対策には、感染源対策、感染経路対策、感受性者対策があって、これらがうまく組み合わせられた場合にのみ、最も確実、効果的な予防効果が期待できる。また、ワクチン接種による免疫賦与を基本とする感受性者対策が最も経済的でもある。このような背景の中で、2003年のSARS騒動、2004年からの高病原性鳥インフルエンザの蔓延など、病原性の強い新興感染症が人々の生活を脅かすことが多くなるにつれて、ワクチンに対する期待は益々大きくなっている。

さらに、感染症は外来性病原因子によって起こる疾病であることから、その予防対策は一般疾病の予防対策とは大いに趣が異なる。現在わが国で大きく取り上げられている課題にメタボリック・シンドロームの予防があるが、これなどは個人個人の考え次第でいくらでも効果を上げることが出来るものである。個人個人の考えをどう変えていくか、その対策だけでいいわけであるが、外来性病原因子、すなわち微生物が原因の感染症はそうは行かない。そういう観点では、感染症の予防は国の危機管理の一環であり、ワクチン開発から安定供給は国の国民に対するサービスであるともいえる。その意味では、ワクチンメーカーは国の危機管理に協力することが使命であって、国の施策に基づいて事業を展開する事業体であるともいえる。

表1 ワクチンの開発から承認までの流れ

基礎研究	→	製剤化研究	→	実生産バリデーション	→
GMP下での治験薬製造	→	非臨床試験	→	I相治験	→
II相治験	→	III相治験	→	データのまとめ	→
製造販売承認申請	→	審査	→	承認	

現在わが国で常時使用されているワクチンは細菌ワクチン、ウイルスワクチン、あるいは弱毒生ワクチン、不活化ワクチン、また、トキシイドなど製剤別に区別される10数種類のワクチンがあり、それらが定期予防接種、あるいは任意予防接種に使用されている。歴史的に古いものから新しいものまで様々で、これらのワクチンについては、安全性試験から臨床試験、承認審査、市販に至る道も様々であった。しかし、平成9年4月1日に「医薬品の臨床試験の実施に関する省令（厚生省令第28号）」、いわゆる新GCP (Good Clinical Practice) が施行されてからは、新規に開発される医薬品はワクチンも含めて、すべてがこの新GCPに則った臨床試験を経て市販されるルールが確立された。

1. ワクチン開発の流れ

ワクチンの開発から承認までの流れをまとめると表1のようになる。

基礎研究では抗原性と免疫原性が重要な検討課題である。抗原性があっても免疫原性がなければ、アレルギーを誘発するだけで目的とする感染症の予防には役立たない。百害あって一利なしである。この点で、安全で有効なワクチン開発に欠かせないのが動物モデルであるが、残念ながら優れた動物モデルがないのが現状で、抗原性と免疫原性の解析研究にはサロゲート・マーカーの探索が重要になる。よく人間に近いということだけでサルが議論の焦点になるが、麻疹生ワクチンの開発に携わってきた私の経験からみると、サルとヒトの間にはまことに大きな溝がある。麻疹ウイルス野生株を種々の方法で弱毒にする過程で、サルでは全く症状が出ず、内臓の病変も出ないワクチン候補ウイルスがヒトに試験接種した場合に臨床症状に大きな差がついたということを経験している。

いい免疫原性のある抗原が探索できれば、次は製剤化研究である。一定規格の製剤を常に安定に供給できる製剤を開発する必要がある。化学医薬品と異なり、生物製剤であるワクチンは微生物の培養というアナログ的な操作が不可欠であるため、一定の基準値内に製剤を保つことが大変難しい。実験室レベルで確実に成功しても、実生産レベルになると量

表2 GMP下で製造された治験薬（ワクチン）についての試験（1/2）

物理的・化学的および薬剤学的性質ならびに製剤組成
薬剤学的性質ならびに製剤組成
物理的・化学的性質
製造方法
製造用原料の安全性
規格試験
製造用細胞の試験
製造用微生物株の試験
製造工程の試験
薬理作用
効力を裏付ける試験（マウス，モルモット）
安全性薬理試験（非臨床試験の一部，ラット，ウサギ）

表3 GMP下で製造された治験薬（ワクチン）についての試験（2/2）

非臨床試験として下記の試験がGLP下で施行される。

毒性試験
異常毒性否定試験（モルモット）
単回投与毒性試験（ラット，イヌ）
反復投与毒性試験（ラット，イヌ）
遺伝毒性試験
復帰突然変異試験（細菌）
遺伝子突然変異誘発性試験（マウスリンフォーマ細胞）
がん原性試験
生殖発生毒性試験
局所刺激性試験（ウサギ）

的な差が大きいため、将来に製品として何10万ドーズ、何100万ドーズの規模で生産ができるかどうかを検証しておかなければならない。ここまで来て、GMP (Good Manufacturing Practice) 下で3ロットの治験薬（ワクチン候補）を生産できる。当然のことながら、それらの治験薬は生物製剤基準に合格しなければならない。

生産できた治験薬については、表2に示した試験を実施する。基本的な考えは、原料とともに製法が一定の基準を満たすことによって、生産物の品質が常に一定の基準内に保たれることを保証するということである。

この段階を終えると、非臨床試験として表3の試験をGLP (Good Laboratory Practice) 試験を実施してもいいという認証を受けた施設で行う。この試験は、「医薬品の安全性試験の実施に関する基準について」(昭和57年3月31日付薬発第313号厚生省薬務局長通知)を遵守して行われなければならない。通常は、試験受託機関を利用する方が費用は掛かるが種々の面で面倒を省けるので、私たちが委託している。動物に投与する量は、通常、臨床で使用する量の何倍も濃い濃度を使用する。場合によっては、数10倍という場合もある。量が多くと毒性が出ないものは安全性が高いわけである。動物にとっては過酷な試験である。また、実施項目は製

品の性質によって項目が追加される。

2. 臨床試験（治験）と安全性評価

動物で安全性が確認されると、表4に示した通り、臨床試験に進むことができる。少人数の成人男性を対象としたI相試験から始まり、安全性、有効性を確認しながら、II相試験、III相試験と症例数を増やして、一層の安全性、有効性を確認、検証する。GCPに則り実施することはいうまでもない。各相の試験前には、自社の倫理委員会で臨床試験を実施してもいいかどうかの審査を受けなければならない。治験薬の安全性、有効性を人体で確認するための試験を実施することの必要性（ワクチン開発の社会的意義）、倫理的に許される試験であるのか、非臨床試験のデータから治験薬が安全であると科学的に正しく評価してもいいのかわかるか、などが検討される。自社の倫理委員会の構成メンバーには利害が一致しない委員の参加が必須である。医師のみならず、薬学関係者、法曹関係者、宗教家、一般市民等々の参加が求められる。了承が得られれば、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構と省略）に臨床試験届（治験届）を提出し、種々の照会事項に回答して、許可が得られれば、医療機関と臨床試験の委託契約をする。臨床試験依頼を受託

表4 臨床試験（治験）と相

GCP (Good Clinical Practice) 下で行われる。

- I 相試験（少数例の成人で安全性確認、副次的に有効性確認）
- II 相試験（症例数を増やして安全性と用量検討）
- III 相試験（多数例で安全性と有効性の確認、検証）

（治験を実施する前には、倫理委員会の審議を経て、機構に治験届けを提出し、許可を得ることが必要である。また、治験を実施する医療機関では倫理委員会の審議を受けなければ、治験を実施できない。）

表5 将来開発されるワクチンと投与方法

1. 出発材料のクリーン化
動物組織 → 細胞培養：日本脳炎、インフルエンザ
2. 既存ワクチンの混合化
MR ワクチンと他の生ウイルスワクチンの混合
混合不活化ワクチンの更なる混合：DPT-IPV
3. 新技術の応用
リコンビナント・ワクチン
キメラ・ワクチン
遺伝子ワクチン
Edible（食べる）ワクチン
4. 投与方法の改良、新規開発
簡単に確実な皮内注射用装置
経鼻噴霧装置
粘膜パッチ
腸溶剤カプセル

する医療機関では、それぞれの倫理委員会の承認を得なければ臨床試験を実施できない。臨床試験実施中に重大な有害事象が発生し、それが副作用であれば、臨床試験は中止となる。

臨床試験が無事終了すると、一定の様式にしたがって製造販売承認申請書を作成し、機構に提出する。厳しい審査を経て、承認が下りると市販できる。治験薬の品質、製造工程、製剤の安定性、毒性から臨床試験成績、治験を実施した医療機関の適正まで、まことに種々の項目に関して実地調査を含め、審査が行われる。100項目以上の照会事項が申請者に出され、審査担当者が了解するまで何度でも照会と回答が繰り返される。安全性、有効性についてどう評価を下すか、審査には時間がかかる。しかし、基礎研究から市販まで、また、市販後に行われる安全性と有効性についての調査を含めて、現在は国際的に共通したルールができていますので、それに則って進めれば、ワクチンの開発は費用と時間を掛ければ可能になっている。

3. 将来のワクチンと投与方法の改良

ここで話題を変えて、将来どのようなワクチンが開発されるのか、あるいは投与方法にどのような改良、開発が考えられるのか、表5にまとめてみた。近い時点では、ワクチンの生産材料のクリーン化が試みられている。細胞培養日本脳炎ワクチンはマウス脳からVero細胞（サル腎由来）へウイルス培養の基材が変更され、現在第III相臨床試験が実施されている。動物を使わなくともよくなったことから、ワクチン製造の出発材料のクリーン化が飛躍的に進み、品質管理が容易になった。また、脳由来物質の混入を心配する必要がなくなった。インフルエンザワクチンは現在世界中でほとんどのメーカーが発育鶏卵をウイルス培養の基材として使用しているが、これをMDCK細胞（イヌ腎由来）あるいはVero細胞に変更することが試みられている。

次は既存ワクチンの混合化である。幼児期の子供達にとって、何度も注射される苦痛は耐え難いことであろうし、予防接種を実施する側にとっても、行政をはじめ医療機関でも労力の多いことである。混合化が進めば、ワクチン接種率の向上にもつながるであろう。弱毒生ワクチンのさらなる混合、不活

化ワクチンのさらなる混合が進めば、将来的には2回接種を受けさえすれば幼児期のワクチン接種がすべて終わることも期待できる。

科学の進歩は日進月歩である。新しい知見、新しいテクノロジーを取り入れて、新しい発想のワクチン開発が進むであろう。表5の3に示したワクチンは種々の微生物病に対して、既に臨床試験が実施されているワクチンのカテゴリーである。究極的には食べるワクチンは魅力的である。

ワクチン接種イコール、注射というイメージは子ども達にとって恐怖である。それだけではなく、発病予防ではなしに感染予防という点からも、微生物の侵入門戸における免疫（特に粘膜免疫）を誘導できるワクチンが理想的である。やむなく注射に頼る場合でも、皮下よりは皮内の方が樹状細胞の分布が多いし、ワクチンの接種量を少なくできる。少量にすることによってアレルギー反応を少なくできるメリットもあるかも知れない。

4. 安全性評価と承認審査

最後に、ワクチン開発の流れの中で、最も重要な課題、あるいは問題点は安全性の評価であろうと考えている。わが国では、臨床試験は通常数100名程度の被験者について実施されるだけである。数100名を対象にした臨床試験だけでも長い時間と莫大な費用、労力が要るので、被験者数を1桁増やした数1000名の臨床試験は不可能である。また、そうしたところで、一旦市販されれば短い期間内に、数万、数10万、場合によっては数100万人に使用されることになるので、市販後にその数に達するまでの間、何が起こるか予測がつかない。その上、ワクチンは通常健康人に接種されるのであるから、事故が起こった場合には、既に病気を持っている患者に使用される医薬品とは全く異なる対応が要求される。

ワクチン開発のスピード化はよく話題に上ることであるが、安全性の評価をどうするか、そのシステム化がキーポイントではないかと思っている。機構にも外部専門家が大量委嘱されているが、専門家との協議はどうなっているのか外からはよく見えない。

米国では、FDA (Food and Drug Administration) のCBER (Center for Biologics Evaluation and Research) が総括報告書をレビューし、許可を出す。CBERには正規の諮問委員会があり、これには多数のワクチン領域の専門家、微生物学の専門家、感染症学の専門家、免疫学の専門家、生物製剤の専門家、臨床家などが参画して、製品開発と認可に関して勧告するようになっている¹⁾。また、任務に関しての共同機関として、PHS (Public Health Service)、NVPO (National Vaccine Program Office)、CDC (Centers for Disease Control and Prevention)、NIH (National Institute of Health)、HRSA (Health Resources and Service Administration)、ACIP (Advisory Committee on Immunization Practice) が機能している。審査担当者に凄まじい重圧がかかっているわが国とは比べようもないくらいバックアップ体制が整っている米国のシステムはまことに羨ましい限りである。

わが国にも米国のこのようなシステムが構築されれば、ワクチン開発を行う側にも審査を担当する側にも無用な負担が軽くなり、結果的には国民に速やかにメリットをもたらすことになると考えている。一日も早いその実現を期待している。

文献

- 1) Baylor NM, Midhun K. Regulation and testing of vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds, Vaccines. 4th ed, Saunders, Philadelphia, PA, 2004; pp.1539-1556.

医薬品医療機器総合機構におけるワクチンの承認審査

東 雄一郎, 鹿野 真弓

医薬品医療機器総合機構生物系審査第二部

Current Approval Processes for Vaccines

Yuichiro Azuma, Mayumi Shikano

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Office of Biologics II

*本稿は筆者らの個人的見解を示すものであり、所属する組織の公式な見解ではない。

はじめに

より優れた医薬品をより早く、かつ安全に日本の医療現場で使用可能とすることは、製薬企業、行政、医師等の医療関係者の共通の目標であると考えられる。本稿では、ワクチンを中心に日本における医薬品の審査システムについて概略を説明するとともに、実際の審査における視点などを紹介したい。

1. ワクチンの開発・評価に関わる行政組織について

日本では、薬事法（法律第145号）に基づき個々の医薬品に対して厚生労働大臣が承認を行うこととなっている。この医薬品の承認の可否を判断するために必要となる審査関連業務は、1997年7月以降、厚生省（当時）、医薬品医療機器審査センター、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構の三者で分担されて行われてきた。その後、2004年4月1日より、医薬品医療機器審査センターと医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構が合併し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA）が設立され、PMDAが審査、安全対策、治験指導、信頼性調査等の業務を同一組織で一貫して行うようになった。

ワクチンを含む新薬の承認審査に関しては、申請者から提出された申請資料に基づき審査チームによる審査が行われ、審査報告書が作成され承認の可否について判断される。審査報告書は厚生労働省に提出され、厚生労働大臣の諮問機関である薬事・食品衛生審議会の医薬品部会での審議等を経て、最終的な承認の可否が決定されることとなる。

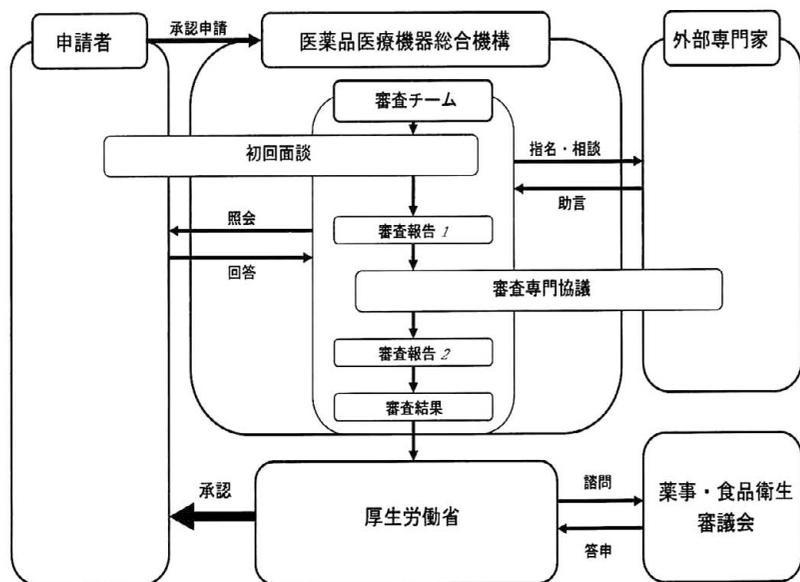
申請された医薬品が承認された後、PMDAの作成した審査報告書及び申請者の作成する申請資料概要はPMDAの

HP上（http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_index.html）に公開されており、審査で得られた情報を国民の利益に還元するとともに、審査の中立性・妥当性を社会に問うものと考えられる。

また、ワクチンについては薬事法42条の「保健衛生上特別の注意を要する医薬品」として“生物学的製剤基準”が定められることが通例となっており、承認審査と並行して基準作成作業が進められ、薬事・食品衛生審議会の医薬品部会での審議、パブリックコメント等の作業を経て最終的に定められる。さらに、ワクチンについては、国立感染症研究所でそのワクチンの規格及び試験方法の妥当性を実地に確認する“承認前検査”が行われる他、承認後の製品の出荷に際して薬事法43条に基づく“国家検定”が行われる。

2. PMDAにおける実際の承認審査の流れと審査の視点

審査チームは、医学、薬学あるいは免疫学、微生物学、獣医学（毒性）、生物統計学などを専門とする審査専門員で構成されている。申請者から提出される申請書には、ワクチンの名称、効能・効果、用法・用量、製造方法、規格等



新薬の承認審査における審査フロー

が示されており、それらの事項の根拠となる医薬品の起源・開発の経緯、製造方法、規格・安定性、毒性、薬理、臨床（治験総括報告書を含む）の情報・データを示す添付資料が、申請書とともに提出される。審査チームはこれらの資料を基に、承認の可否の判断に関わる大きな問題点を整理した上で、原則として申請から3ヵ月以内に申請者と審査チームとが質疑応答を行う初回面談を開催する。以降、申請者と審査チームとの間で、医薬品の有効性・安全性や市販後に必要な調査、品質・製造方法の管理等について議論を主に書面での照会と回答という形で繰り返す。ワクチン等の生物製剤の審査においてはロット毎の恒常的な有効性・安全性を担保するために、製造工程、品質管理の評価も非常に重要であるが、本稿では臨床的な有効性・安全性の評価に関する話を中心に以下に記す。

有効性の評価

ワクチンの開発では、血清抗体価を代替指標（surrogate endpoint）として有効性を評価することが少なくないが、血清抗体価の上昇をもって有効性を評価する場合には、真の臨床的エンドポイント（true endpoint）である感染・発症予防効果と血清抗体価の上昇との関係が十分に説明されていることが重要である。既に類似のワクチンが存在する場合や海外で先行して開発が行われたワクチンの場合など、過去の臨床試験や疫学調査結果等から感染・発症予防効果に関係する血清抗体価の閾値が確認されているものについても、目的とする効果が感染症の発症予防か、あるいは重症化の阻止かなど、どのような有効性が血清抗体価によって評価可能であるのかを明確にすることも重要である。また、乳児、小児、成人あるいは高齢者等、どのような集団で感染予防効果と血清抗体価の上昇との関係が示されているのかも考慮する必要がある。

臨床試験成績の評価の際には、申請の用法・用量、すなわち市販後に臨床使用が想定される集団に対し、想定される接種スケジュールで臨床試験が実施されているかが重要となる。特に乳児への複数回接種を想定したワクチンの場合には、種々の定期接種ワクチンが接種される時期に治験ワクチンを接種するため、そのワクチンが市販後に接種される標準的なスケジュールとは異なるスケジュールで接種された治験データが得られる可能性がある。免疫反応性の変化が大きい乳児期では、数ヶ月の接種月齢の違いが抗体価の上昇に影響を与える恐れがあるため、治験データに基づいた適切な用法・用量の設定が難しくなる場合もあると考えられる。また、市販後に他のワクチンとの同時接種が予想される場合には、同時接種した際のお互いのワクチンの免疫原性の干渉について検討することも必要と考えられる。

安全性の評価

基本的に予防ワクチンは、将来的な感染症発症のリスクに対し、健康な状態で接種することから安全性の評価は特に重要である。ワクチンの臨床試験では、被験者に健康観察日誌等を記録してもらうことにより安全性情報を収集する場合が

多い。審査の過程で有害事象・副反応を確実に評価するために、申請時に提出される総括報告書の情報を確認するだけでなく症例報告書や健康観察日誌まで遡って確認する場合もある。また、欧米において日本より先行して開発・承認申請され、海外の臨床試験データがある場合は、これらも積極的に活用して評価を行っている。さらに、治験では限られた被験者数・背景の集団での評価に留まるため、海外において市販後の副作用情報がある場合は、これも含めて評価を行っている。

これらの臨床情報による安全性評価に加え、ワクチンの品質・製造方法から想定される安全性上のリスクに関しても検討を行っている。例えば、従来、ワクチン製剤の添加物として汎用されてきたゼラチンに関しては、アナフィラキシー反応の原因となることが明らかとなったことを受け、国内で市販されているほとんどのワクチンはゼラチン不含有製剤へ切り替えが行われている。ゼラチンを含有するワクチンの場合、その安全性上のリスクを評価する必要があると考えられる。その他、製造に使用される発育鶏卵や抗生物質などのアレルギー反応の原因となり得る種々の原材料について、精製工程で十分に除去されているか、最終製品への残存量が適切に管理されているか等についても評価している。また、ワクチンの製造には種々の生物由来原料が使用されており、感染性因子の混入等、それらの原料に起因する安全性上のリスクに関する評価も必要である。

審査チームは、このような検討によって当該ワクチンのリスク・ベネフィットを総合的に評価し、承認の可否を判断するとともに「効能・効果」、「用法・用量」を決定する。更に、安全性情報等、臨床使用にあたって留意すべき事項を添付文書に反映する。また、限られた被験者数の治験の中では確認しきれず、市販後に確認する必要がある情報は何なのかを整理し、申請者との協議の下、製造販売後調査計画を決定する。なお、審査チームにおける審査と併行して、承認審査資料収集作成基準（GCPもこれに含まれる）への適合性に関する調査が信頼性保証部により実施される。

以上の結果を踏まえ、審査チームは当該ワクチンの審査過程の概略とともに審査結果を審査報告書として取りまとめ、厚生労働省に提出する。なお、このような審査の過程で、PMDAから委嘱した外部専門家（専門委員）と共に重要な論点について議論する専門協議が実施されている。

筆者らは、審査の仕事は、製品の良い面に偏ったものになりがちな申請者の視点とは別に、製品に関わる情報を客観的に整理して臨床現場に情報提供して適正使用を推進するとともに、当該医薬品が広く臨床で使用された場合にリスクとなり得る事項を洗い出し、市販後に必要な対策、調査・臨床試験等を申請者に提示してリスクを低減するための安全対策を準備することと考える。

3. 国内でのワクチン早期承認に向けて

本邦では、沈降B型肝炎ワクチンが承認された平成8年以降、長期間に亘り新規のワクチンが承認されていなかったが、

PMDA 発足以降、平成17年に麻しん風しん混合ワクチンが2品目承認され、平成18年にはニューモバックスNP、本年1月にはアクトヒブ等が承認されている。しかしながら、pneumococcal conjugate vaccine, rotavirus vaccine, human papillomavirus vaccine など海外で承認されているが、国内で未承認のワクチンも多い。このように海外で開発された新規のワクチンの国内での承認時期が海外と比較して遅れる主な理由として、承認審査期間の長期化、国内での臨床開発開始の遅延又は開発期間の長期化があげられる。上記ワクチンの申請から審査報告書完成までに要した期間は、ミールビック24ヵ月、乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」13ヵ月、ニューモバックスNP 17ヵ月、アクトヒブ 44ヵ月であり、現在、承認審査期間の短縮に向けて様々な取り組みが行われているところである。一方、国内での臨床開発開始の遅延に関しては、例えばアクトヒブでは1989～1990年に米国で感染予防試験が実施され、1992年にフランス、1993年に米国で承認されているが、国内の臨床試験が実施されたのは2000～2002年であり、海外での開発開始から10年以上遅れていた。これは、神谷らが組織した「インフルエンザ菌性髄膜炎疫学調査研究会」によって1996～98年に調査が行われるまで、国内のインフルエンザ菌b型による細菌

性髄膜炎罹患率に関する正確なデータが無く、日本でのワクチンの必要性が十分認識されていなかったことが一因である。いわゆる“ワクチンラグ”を解消するには、審査期間の短縮だけでなく、国内開発を早期かつ効率的に実施することが非常に重要であり、そのためには、国内の感染症サーベイランス体制の充実も必要と考えられる。

おわりに

薬事法に基づき新規ワクチンを承認することは、国内の感染症対策において使用できるひとつのツールを提供することと考えられる。承認されたワクチンを日本の感染症対策にどのように利用するのかについては、いわゆる“定期接種”として予防接種法及び関連法令に基づき実施されている。近年、関連学会等だけでなく厚生労働省のワクチン産業ビジョン推進委員会においても日本版ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices : 米国予防接種諮問委員会) の必要性が盛んに議論されている。その具体的な姿は未だ見えていないが、筆者は、リスク・コミュニケーションの重要性が高まる現在、関係者を一堂に会して公開の場でワクチンに係る様々な問題を議論することの必要性は高いと考える。

実用化ワクチンの最近の知見

神谷 齊
国立病院機構三重病院

Over View of Clinically Used Vaccine in Japan

Hitoshi Kamiya
Mie National Hospital

はじめに

我国の予防接種は昭和23年に予防接種制度が制定されて以来、感染症の発生及び蔓延の予防を目的に実施されており、公衆衛生の向上及び増進に、大きな役割を果たして来ている。それは我国における予防接種の存在する感染症の著しい減少が証明している。例えば過去には天然痘、ジフテリア、ポリオ、日本脳炎等の感染によって多くの尊い生命が失われたが、現在の日本ではこれらの疾患による死者はほとんどない。しかし一方では水痘、おたふくかぜ、ヘモフィルスインフルエンザb型菌感染症などワクチンの接種率が低かったり、導入されていない為に未だ減少していない疾患も多い。また予防接種の健康被害の発生には紛れ込みも多いので、個別接種に変更し接種前の体調のチェックが十分出来るように変更され、その後は重篤な健康被害は減少している。健康被害については昭和51年の改定で救済制度が法制化された。さらに最近では平成6年及び11年に予防接種法が改定され、健康被害対策も見直されている。しかし予防接種全体で見ると世界の先進諸国と比較すると約10～15年の接種できるワクチンについての遅れがあると思われる。本講演では最近の実用化ワクチンの現状についてお話しする。

1. 予防接種に関する法律

予防接種法の目的は公衆衛生の向上による疾病の予防と予防接種による健康被害の迅速な救済があげられている。定

期予防接種の対象疾患は1類疾病としてはジフテリア、百日せき、急性灰白髄炎、麻しん、風しん、日本脳炎、破傷風の7疾患、2類疾病は高齢者のインフルエンザ、結核予防法のBCG(平成19年4月1日から感染症法に統合され、BCGは予防接種法1類へ)である。これ以外の予防接種としては、特殊な条件下で特別勸奨にて接種すべきことが起こったときのために臨時接種の規定がある。都道府県知事にその決定権がある。これ以外はすべて任意接種であり一般薬と同一の取り扱いである。

予防接種に関する法律は表1に示した如く¹⁾最近では平成13年11月に改正された予防接種法(法律)を基本として、その運用のために順次細部を決定している法律がある。平成18年6月に改正された予防接種法施行令(政令)、施行令改正に伴ってそれぞれ予防接種法施行規則(省令)、予防接種法実施規則(省令)が同じ18年6月に改正された。法律の改正は国会での審議が必要であるが、政令は閣議決定で決めることが出来るし、省令は局長通知で改正できる。その他として法律文は読みにくく理解しにくいいため、実施に際しわかりやすいように、保健医療局長通知として実施要領が発せられる。その他現場でわかりやすいように平成6年の改正から予防接種を実施する医師・保健師向けには予防接種ガイドラインが、保護者向けには予防接種と子供の健康が発行された。その後2006年に改正された。なお平成11年からは予防接種間違い防止の手引きが、医師、保健師向けに追加

表1 予防接種の関係する法律

1. 予防接種法(法律)
S 23年6月30日(法律第68号)→平成13年11月7日(第119号)
2. 予防接種法施行令(政令)
S 23年6月30日政令第197号→平成18年6月2日(第210号)
3. 予防接種法施行規則(省令)
S 23年8月10日厚生省令第36号→平成18年6月2日(第128号)
4. 予防接種実施規則(省令)
S 33年9月17日厚生省令第27号→平成18年6月2日(第128号)

予防接種(一類疾病)実施要領 厚生省保健医療局長通知

平成17年1月27日 健発第0127005号

平成17年7月29日 健発第0729001号(一部改正)

インフルエンザ予防接種実施要領

平成13年11月7日 厚生労働省保健医療局長通知

予防接種ガイドライン、予防接種と子供の健康、予防接種間違い防止の手引きの発行

2006年改編

されている。これらはすべて予防接種を安全確実に実施するための用意である。

2. 法律上の現代医学との矛盾点

現在話題になっているもののひとつは、予防接種法施行令第1条の2にある。定期の予防接種を行う疾患において、インフルエンザ以外はその病気に罹っている者又は罹ったことがある者には予防接種をすることを除くと規定されていることである。罹ったことが在ると同一ワクチンが接種できないので、たとえば現状では百日せきに罹った者はDPTワクチン接種が出来ない。しかしDTワクチンはI期に使えないので任意でしか接種できない。MRワクチンも同じで、はしかや風疹に罹ったことがある者はMRワクチンが接種できない。臨床の現場では、はしかに兄弟が罹っても先に罹ったことのある他の兄弟は感染しているのにもかかわらず何も起こらない。その歴然としたエビデンスが否定されていることである。この制度は現代医学の知見にあわせて変更しても良いものとする。そのほか上位の予防接種法と下位の法律の規定が一致していないところが多々あるので、整理すべき時期に来ている。

また定期接種は接種時期が決まっているので、その範囲で接種しないと公費の負担は受けられず、任意接種として接種する規則になっている²⁾。

3. 予防接種最近の問題点³⁾

最近の話題としてまず結核予防法の改定によりツ反が中止され直接BCG接種が行われ、小・中学生の追加接種を行わなくなった。この方式が正しいかどうかは数年後に明らかになることであるが、国民によく知らせておくべきことは、もし既罹患者に接種した場合は3～7日以内に、接種局所にコッホ現象がみられることである。この反応はツ反よりもよりわかり易いという意見もある。BCGの目的は日本からの結核患者を無くすことに努めることであり、万一罹患の疑いある人を発見した場合には、感染源を調査するべく早急な対応が必要である。今までツ反をしていた時代は、BCG接種後1週間以内に接種局所を注意する習慣は出来ていないので、啓発を充分にし保護者の対応が間違わないようにあらかじめ注意すべきである。

平成17年5月30日付で日本脳炎ワクチンの積極的勧奨中止が行政的措置として実施された。その理由はこれまでも70～200万回接種に1回程度発生していたADEMが今までは比較的軽症で治療可能とされ容認されてきたが、今回呼吸困難を伴う重症例が発生し、疾病・障害認定審査会において、今回の症例(ADEM)と日本脳炎ワクチンとの因果関係について「肯定する明確な根拠はないが、通常の医学的見地によれば肯定する論拠がある」と認定されたことから厚生労働省は行政措置として決定したものである。

この措置には臨床家としては異論がある。日本脳炎ウイルスは我が国にはなお存在し、感染ルートであるブタの調査では西日本では80%以上の感染率がある疾病である。ほとんどは不顕性感染だが、罹患すれば重症になる。したがってワク

チンを中止する理論的根拠に乏しい。細胞培養により製造するワクチンに変えることは結構であるが、今必要なワクチンを代替品が出ない前から積極的勧奨を中止するのはいかなるものであろうか。細胞培養ワクチンは平成21年4月までは発売されないという。流行の心配はないと厚生労働省は説明しているが、はたして蚊にさされないように注意することや夏に長袖を着て子供たちに外へ出るようにという非現実的注意でよいのであろうか。流行圏へ行く人やブタの感染率の高い地方の方はよく医師の説明を聞いて対応を考える必要がある。日本脳炎ワクチンは中止ではないので、希望者には接種可能であるし、国も市町村に対して、接種したい人に対する対応は十分にしよう申し付けている。

DPTワクチンであるが日本にはまだ百日咳の感染は存在し、身近で罹患する人もある。ところが百日せきワクチンのI期はジフテリア、破傷風との混合ワクチン(DPTワクチン)しか使用できない。百日せきの入っていないDTワクチンが製品としては存在するにもかかわらず、一方的に予防接種法を変更し今まで使用できたものが、定期で使用できないワクチンとなったため、罹った人は任意接種で勝手に接種せよといわれている現実がある。これらは昭和23年に施行された予防接種法施行令第1条2項に既に予防接種が存在している疾患に罹ったことのある者は、定期の予防接種は接種してはいけないという規定が厳然として存在しているからである。しかし学問的なエビデンスから行くとこれらは安全上問題のないことであり、副反応は起こらないので専門家の意見を取り入れて法改正をすべき問題である。このようなことをオープンに討議する場が残念ながら我が国にはないのである。また講演ではお話ししていないが、最近DPTワクチン第I期の3回の接種間隔は3～8週間と施行規則で決められているので、この期間を守っていないものは、法律違反であり予防接種方の対象とはならないし、万一健康被害が出たときは、期間を過ぎた者には対応しないと市町村に説明が行われており、実際の現場の実情とかけ離れている。(この件に関しては平成19年6月11日の厚生労働省結核感染症課長通知により、発熱等で8週間を過ぎてしまった者に対しては、予防接種法の範囲で接種することは可能であるとの解釈が通知された)⁴⁾ 予防接種法では国民は3～72ヶ月の間にDPTは受けることになっており、研究結果でも期間よりは回数を重視すれば免疫は成立すると報告されている。このような矛盾は早急に解決し国民が安心して理由のある接種が受けられるようにしなければいけないと思う。行政の方々の再検討をお願いしたい。

MMRワクチンが無菌性髄膜炎の発生により1993年(平成5年)4月に一時中止になって以来、麻しん、風しんワクチンは単味ワクチンとして定期接種に、おたふくかぜワクチンは単味ワクチンとして任意接種になっている。それ以来麻疹以外は接種率がなかなか上がらずとも疾患の減少率は低迷している。それでも今回のよう麻疹未接種者が多くいたことが露呈するようなことで、ワクチン行政は反省が必要であるが、この代替えとして我が国特有のMRワクチンが平成18年4月1日に2回接種として導入された。2回になったことは良かったが、当初麻しん、風しんワクチンは単独では認められず、国

表2 定期接種への導入が待たれているワクチン

<ul style="list-style-type: none"> ・水痘ワクチン ・ムンプス（おたふくかぜ）ワクチン ・ヘモフィルスインフルエンザワクチン（Hib） ・不活化ポリオワクチン ・A型肝炎ワクチン（小児用） ・肺炎球菌 Conjugate ワクチン ・MMR ワクチン ・ロタウイルスワクチン
--

民の意見によって国会で問題になり、急遽6月2日から両者未接種者にはMRワクチンでも単抗原ワクチンを別々でも良いことになった。もちろん我々臨床医師としては両者を未接種の場合には、来院回数から言っても、痛みの問題から言っても混合ワクチンがよいと思っているが単味も必要なき時はあるのでこの措置は歓迎である。外国では米国産の神経合併症の少ないおたふくかぜワクチンを使ったMMRワクチンが4億人を超える子どもたちに接種されている。我が国でも治験は済んでおり、審査中であるがまだ認可は認められていない。このワクチンはムンプスウイルスが従来の日本の株とは異なっており、すでに5億人を超える世界の子どもたちが使用できているワクチンを日本だけ使用できないのは、異常な判断としか言いようがない。

4. 定期接種への導入が待たれるワクチン

我が国では定期接種として認められるワクチンの定義は何であろうか。法的な解釈としては、集団予防により国民全体への予防効果が期待できるワクチンとなっている。また任意接種は個人予防が主でありその結果として集団の予防もできるワクチンで、日本の生物製剤基準に合致しているワクチンが許可されている。ワクチンのニーズの決定は疫学調査によって流行が広く波及する疾病や有効な治療法がない疾患が優先されるのであると思われる。表2に示した様なワクチンは我が国でも多くの子どもたちが罹患しており、接種によって国民へも利益がもたらされるとと思われるワクチンである。このようなワクチンはすでに世界の文明国ではすでに定期接種に導入されているところが多い。厚生労働省結核感染症課と感染症研究所情報センターとで実施しているサーベイランスのデータを無駄にしないように、行政に反映していただくことを願っている。

まとめ⁵⁾

今後へ望むこととして我が国には10年、20年先を見越したワクチンビジョンを討論する行政担当者と学者、現場の医師が共通して話し合える場がない。このことがワクチン行政に対する現場の不満を大きくしていると思う。更にワクチンの研究は世界一流の仕事が多くあるが、それがメーカーによる開発にうまく結びついていないと思う。これをうまくするには、国が必要な研究費を準備して、開発を奨励するようにしていただく必要がある。またすでに外国で発売されている新しいワクチン、多種混合ワクチン、改良されたワクチン等へも積極的に目を向け、ワクチンメーカーが特に協力して、日本の国民が進んだ科学の益を被ることができるようにしていくことが大切であり、マスコミに「ワクチン鎖国」というようなことをかかれることがないようにしていただきたいと切望する。

文献

- 1) 予防接種研究会編, 予防接種関係法令通知集, (株) 太陽美術, 東京, 2006; pp.1-63.
- 2) 神谷 齊. これからの予防接種. 小児感染免疫 2005; 17:335-340.
- 3) 定期の予防接種実施要領の一部改正について, 厚生労働省健康局長, 健発第 0329020 号, 2007.3.29.
- 4) ジフテリア, 百日せき及び破傷風 (DPT ワクチン) の第一期予防接種の初回接種に係る接種間隔について, 厚生労働省健康局結核感染症課長, 健感発第 0611002 号, 2007.6.11.
- 5) 神谷 齊. 日本のワクチンの現状と今後の戦略, 感染・炎症・免疫 2006; 36: 311-325.

ランチオンセミナー

- ・小児気管支喘息ガイドラインの改訂について
森川 昭廣
- ・若年性特発性関節炎 **JIA** におけるサイトカイン遮断薬の小児科領域での位置づけ
武井 修治

ランチョンセミナー

小児気管支喘息ガイドラインの改訂について

森川 昭廣

群馬大学大学院医学系研究科 小児生体防御学分野

Lesson From the Questionnaire Survey About of JPGL2005

Akihiro Morikawa

Department of Pediatrics and Developmental Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine

1. はじめに

小児気管支喘息の治療薬は長期管理薬（コントローラー）と発作時対症薬（レリーバー）に分類される。長期管理薬については喘息の病態が成人とほぼ同様であるとの観点から成人と同様な薬剤が使用されている。しかし、小児に適応が通っていないものもあり、その種類は限られている。

長期管理薬の使用法については小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005（JPGL2005）では重症度に沿った薬物の投与が行われているが¹⁾、GINA2006やNAEPPのガイドラインでは全ての段階（重症度）で吸入性ステロイドが導入され、患者のQOLに従っての薬物の投与が考えられている。どちらもよい方法なので今後さらに検討されよう。一方、レリーバーは成人とほとんど同じ薬物が使用されているがその量は異なる。本稿では治療薬の概要とJPGL2005が発刊されて一年がたった段階でのその定着、利用度、さらには治療法の変化等についてのアンケート調査結果について述べたい。

2. 長期管理薬（コントローラー）について

小児気管支喘息は病理学的には成人と同様、気道の慢性炎症と考えられ、特に小児ではアトピー型（アレルギー反応による）によるものが90%を占めているので、適切な環境整備を行うことが基本である。しかし、それだけでは気道の炎症のコントロールは困難であり、適切な長期管理薬を使用し炎症をコントロールすることが重要である。長期管理薬には吸入ステロイド（ICS）のほかに、ロイコトリエン受容体拮抗薬（LRA）、テオフィリン薬、さらには長時間作用性β₂刺激薬（LABA）、化学伝達物質遊離抑制薬やTh₂サイトカイン拮抗薬などの抗アレルギー薬がある。JPGL2005では表1、2、3に示したように年齢毎に重症度に沿って基本治療と追加治療に分けられている。

1) 吸入ステロイド薬

吸入ステロイド薬は最も強い抗炎症作用を有する。そして、直接気道に到達し強力に炎症を抑制するが全身の影響は少ない。

フルチカゾン（FP）もベクロメタゾン（HFA-BDP）もほぼ同量を用いられるが、ネブライザーで用いられるブデソニド吸入懸濁液の推奨使用量は現在検討中である。250μg 1日2回または500μg 1日1回が基準となる。

表1 小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン（幼児 2～5歳）

	ステップ1 間欠型	ステップ2 軽症持続型	ステップ3 中等症持続型	ステップ4 重症持続型
基本治療	発作に応じた薬物療法	抗アレルギー薬 ^{*1*} あるいは吸入ステロイド薬（考慮） ^{*2} （50～100μg/日）	吸入ステロイド薬 ^{*2} （100～150μg/日）	吸入ステロイド薬 ^{*2*} （150～300μg/日）以下の1つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG ^{*5*} ・テオフィリン徐放製剤 ^{*3} ・貼付β ₂ 刺激薬 ・長時間作用性吸入β ₂ 刺激薬 ^{*7}
追加治療	抗アレルギー薬 ^{*1}	テオフィリン徐放製剤 ^{*3}	以下の1つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG ^{*5*} ・テオフィリン徐放製剤 ^{*3} ・β ₂ 刺激薬（就寝前貼付あるいは経口2回/日） ^{*6} ・長時間作用性吸入β ₂ 刺激薬 ^{*7}	

*1 抗アレルギー薬：化学伝達物質遊離抑制薬、ヒスタミンH₁拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、Th₂サイトカイン阻害薬に分けられる。DSCGと経口抗アレルギー薬を含む。
 *2 吸入ステロイド薬：力価はFP（プロピオン酸フルチカゾン）あるいはBDP（プロピオン酸ベクロメタゾン）換算とする。
 *3 テオフィリン徐放製剤の使用にあたっては、特に発熱時には血中濃度上昇に伴う副作用に注意する。
 *4 ステップ4の治療で症状のコントロールができないものについては、専門医の管理のもとで経口ステロイド薬の投与を含む治療を行う。
 *5 DSCG吸入液をネブライザーで吸入する場合、必要に応じて少量（0.05～0.1mL）のβ₂刺激薬と一緒に吸入する。
 *6 β₂刺激薬は発作がコントロールされたら中止するのを基本とする。
 *7 DPIが吸入できる児。

表2 小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン
(年長児 6～15歳)

	ステップ1 間欠型	ステップ2 軽症持続型	ステップ3 中等症持続型	ステップ4 重症持続型
基本治療	発作に応じた薬物療法	吸入ステロイド薬 ^{*2} (100µg/日) あるいは 抗アレルギー薬 ^{*1}	吸入ステロイド薬 ^{*2} (100～200µg/日)	吸入ステロイド薬 ^{*2*} (200～400µg/日) 以下の1つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・テオフィリン徐放製剤 ・長時間作用性吸入β ₂ 刺激薬 ・DSCG ・貼付β ₂ 刺激薬
追加治療	抗アレルギー薬 ^{*1}	テオフィリン徐放製剤	以下の1つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・テオフィリン徐放製剤 ・長時間作用性吸入β ₂ 刺激薬 ・DSCG ・貼付β ₂ 刺激薬	経口ステロイド薬 ^{*3} (短期間・間欠考慮) 長期入院療法(考慮)
<p>*1 抗アレルギー薬: 化学伝達物質遊離抑制薬, ヒスタミンH₁拮抗薬, ロイコトリエン受容体拮抗薬, Th₂サイトカイン阻害薬に分けられる。DSCGと経口抗アレルギー薬を含む。</p> <p>*2 吸入ステロイド薬: 力価はFP(プロピオン酸フルチカゾン)あるいはBDP(プロピオン酸ベクロメタゾン)換算とする。</p> <p>*3 ステップ4の治療で症状のコントロールができないものについては, 専門医の管理のもとで経口ステロイド薬の投与を含む治療を行う。</p>				

表3 乳児喘息の長期管理に関する薬物療法

	ステップ1 間欠型	ステップ2 軽症持続型	ステップ3 中等症持続型 ^{*1}	ステップ4 重症持続型 ^{*1}
基本治療	なし (発作の程度に応じた急性発作時治療を行う)	抗アレルギー薬 ^{*1}	吸入ステロイド薬 ^{*4} (100µg/日)	吸入ステロイド薬 ^{*4} (150～200µg/日) 以下の1つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG吸入 ^{*3} (2～4回/日)
追加治療	抗アレルギー薬 ^{*1}	DSCG吸入 ^{*2*} 吸入ステロイド薬 ^{*4} (50µg/日)	以下の1つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG吸入 ^{*3} (2～4回/日) ・β ₂ 刺激薬(就寝前貼付あるいは経口2回/日) ^{*5} ・テオフィリン徐放製剤(考慮) ^{*6} (血中濃度5～10µg/mL)	β ₂ 刺激薬(就寝前貼付あるいは経口2回/日) ^{*5} テオフィリン徐放製剤(考慮) ^{*6} (血中濃度5～10µg/mL)
<p>*1 経口抗アレルギー薬: ロイコトリエン受容体拮抗薬, ヒスタミンH₁拮抗薬, Th₂サイトカイン阻害薬, 化学伝達物質遊離抑制薬。吸入抗アレルギー薬: DSCG吸入液</p> <p>*2 経口抗アレルギー薬を使用している場合。</p> <p>*3 吸入液をネブライザーで吸入する。必要に応じて少量(0.05～0.1mL)のβ₂刺激薬と一緒に吸入する。β₂刺激薬は発作がコントロールされたら中止するのを基本とする。</p> <p>*4 BDP-pMDI, FP-pMDIはマスクつき吸入補助具を用いて吸入する。推奨量はBDP, FP換算。</p> <p>*5 β₂刺激薬(貼付・経口)は症状がコントロールされたら中止するのを基本とする。</p> <p>*6 6ヵ月未満の児は原則として対象とならない。適用を慎重にし, けいれん性疾患のある児には原則として推奨されない。発熱時には, 一時減量あるいは中止するかどうか, あらかじめ指導しておくことが望ましい。</p> <p>*7 ステップ3以上の治療は小児アレルギー専門医の指導・管理のもとで行うことが望ましい。ステップ4の治療で喘息のコントロールが不十分な患者の治療は原則として専門医が行う。</p>				

2) 抗アレルギー薬

広く用いられている抗アレルギー薬はロイコトリエン受容体拮抗薬(LRA), テオフィリン, 長時間作用性ベータ刺激薬, DSCG, Th₂サイトカイン阻害薬などである。

①LRA

LRAは従来の経口抗アレルギー薬よりその効果が優れており, また効果の発現が早くさらに近年, 気管支拡張作用も報告されている薬剤である。JPGL2005ではどの発作型にも推奨されており, また副作用もないことから広く用いられている。吸入ステロイド薬の減量効果も認められている。

②長時間作用性β₂刺激薬(LABA)

長時間作用性β₂刺激薬は本邦では吸入薬と経皮吸収型貼付薬がある。JPGL2005では両者とも中等症持続型の追加治療として推奨されている。前者はドライパウダー製剤のため5歳以上の小児に投与可能であるが, 後者は貼付薬であるためそれ以下の年齢の児にも用いることができる。

③テオフィリン

テオフィリンは気管支拡張作用と抗アレルギー作用をあわせてもっている。テオフィリンは本邦では2歳以上の患児の追加治療に用いられている。近年いわゆるテオフィリン関連けいれんについて報告があり, 発熱している児, けいれん性疾患を有している児, 中枢神経の疾患を有している児ではその使用が控えられている。一方, テオフィリンは諸外国でも用いられているが, 医療体制や血中濃度測定の問題からその使用は本邦ほど多くはない。

3. 発作時の対応に関する薬剤

基本的に発作時におけるレシーバーとしては短時間作用性β₂刺激薬(SABA)の吸入が行われる。本邦では3回まで反復可能である。効果不十分の場合, それに加えてアミノフィリンの点滴静注, さらにはインプロテレンール持続吸入が行われている。徐放性テオフィリンと同様にアミノフィリンの使用に制限が加わったのでガイドラインを参照されたい。特に乳幼児の場合は注意を行うことが重要である。

4. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン発刊後1年の状態

足立らはJPGL2005が発刊されてほぼ一年たった2006年秋に行われた第15回小児気道アレルギー研究会において小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005の普及についてアンケート調査を行った。ここではこの結果を引用してその現状と将来について記載する²⁾。

この研究会では189名の医師よりアンケート調査

が行われた。約80%が日本または小児アレルギー学会員であり、必ずしも general physician が多数を占めるわけではないがガイドラインの普及状況を知る唯一のデータであると考えられる。回答者は勤務医と開業医が半数ずつであった。

1) 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005の認知度

図1に示すようにガイドラインの内容についてよく知っている者、大体知っている者で97%であり、94.1%の医師が参考にしてきた。

2) 乳児喘息の診断について (図2)

未だ完全に解決していない乳児喘息の診断は、現在のところ3回以上の呼気性喘鳴を3回繰り返す、かつ喘鳴と喘鳴の間に1週間以上の無症状の期間があることとされている。診断基準を遵守しているものは約4割で、基準に満たなくても積極的に乳児喘息と診断しているものを含めると約7割の方が早期に診断を行っている。しかし、器質的疾患を見落とす可能性や保護者に不要な心配を与える、過剰治療につながる恐れも指摘する者もみられた。

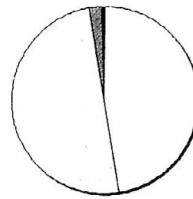
3) 急性発作に対する薬物療法や長期管理に対する薬物療法プランについての意見 (図3)

使いやすくなったとの意見とどちらとも言えないとの答えが約半ずつを占めた。使いにくくなったとの答えは少なかった。

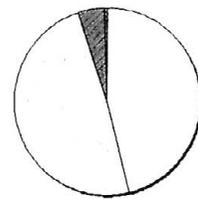
4) アミノフィリンの使用について (図4)

今回、アミノフィリンの使用については制限が加えられたが、約半数の医師が年齢や合併症等を考慮して使用しており、それによる影響は、4割の方は特にないと答えており、やりにくくなったものは3割5分、ステロイドの使用が増えたと答えたものが約4割であった。今後のステロイドの過度の使用については観察が必要であろう。この事実はベータメサゾン、デキサメサゾンの使用、ステロイドの静注の使用についてもデータが取れているので再度調査を行う必要がある。

A. JPGL2005に対する認識



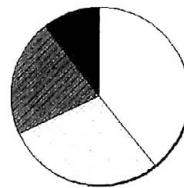
B. JPGL2006の活用



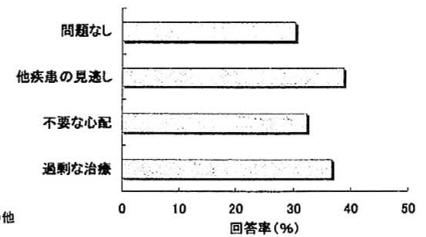
□ 良く知っている □ だいたい知っている □ 非常に参考にしてている □ だいたい参考にしてている
 ■ あまり知らない ■ 全く知らない ■ あまり参考にしていない ■ 全く参考にしていない

図1 JPGL2005への認識と活用程度

A. 乳児喘息の診断基準



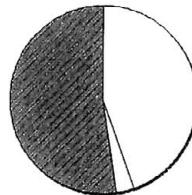
B. JPGL2005の診断基準の問題点



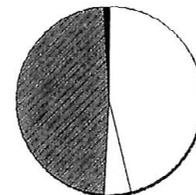
□ JPGL通り □ より積極的 □ 典型的 □ その他

図2 乳児喘息の診断基準と問題点 (重複回答あり)

A. 急性発作に対する医療機関での薬物療法



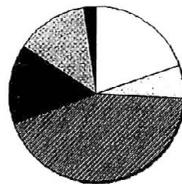
B. 長期管理に関する薬物療法プラン



□ 使いやすくなった □ 使いにくくなった □ 使いやすくなった □ 使いにくくなった
 ■ どちらとも言えない ■ 未回答 ■ どちらとも言えない ■ 未回答

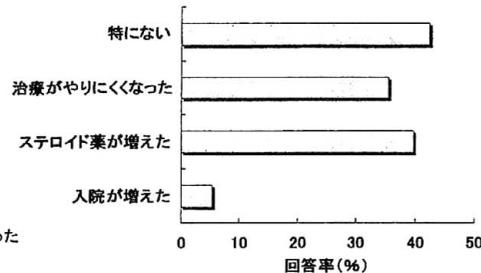
図3 JPGL2005における表示方法の変更について

A. アミノフィリンの使用法



□ 以前より行っていない □ 行わなくなった □ 症例を限定するようになった □ 減量して使用するようになった
 ■ 変わらない ■ その他

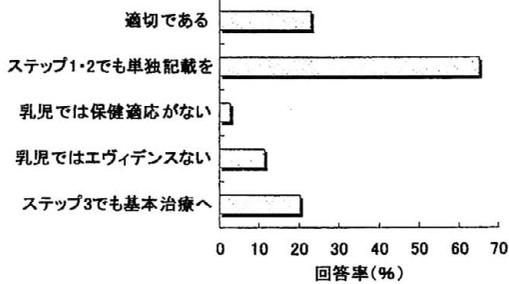
B. JPGL2005による影響



(重複回答あり)

図4 アミノフィリンの使用について

A. ロイコトリエン受容体拮抗薬



B. 吸入ステロイド薬

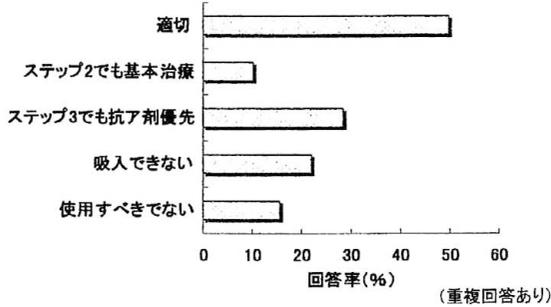


図5 長期管理薬の位置づけ

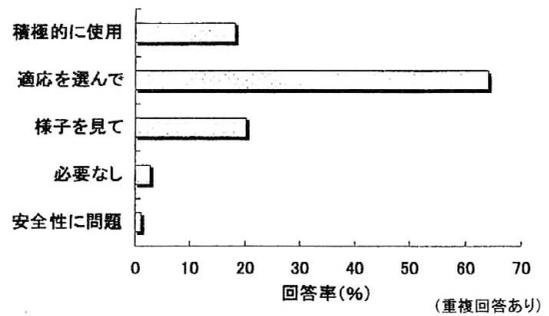
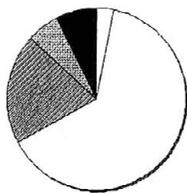
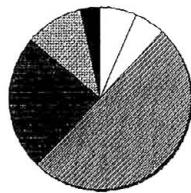


図6 吸入ステロイド懸濁液の使用について

A. 使用制限について



B. 使用方法について



- 禁止すべき
- ▨ 頻度は低く
- その他
- 制限は当然
- ▨ 根拠が乏しく
- 制限は不要
- 以前より行っていない
- ▨ 症例を限定する
- 変わった
- 行わなくなった
- ▨ 減量して使用する
- 減量して使用する
- 変わった
- ▨ 変わらない
- その他

図7 テオフィリン徐放製剤について

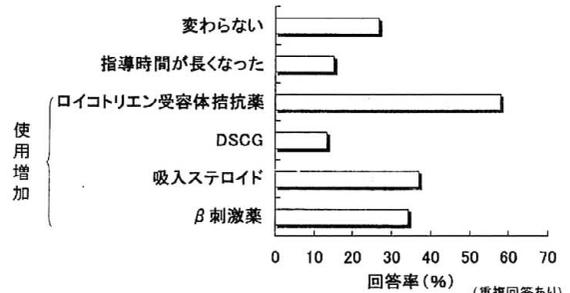


図8 テオフィリン徐放製剤の制限による影響

5) 長期管理に関する薬物療法プランについて (図5, 6)

従来の階段状の基準から基本治療と追加治療に分けたことについては約半数の方が使いやすくなったと述べ、どちらとも言えないとの答えとほぼ同数であった。また、ロイコトリエン受容体拮抗薬をステップ1,2でも使用すべき意見や吸入ステロイド薬については半数の方はその使用方法は適切であるとした。また、吸入用懸濁液については適応を考慮して使用すべきとの意見が6割を超えた。

6) テオフィリン徐放製剤について (図7, 8)

多くの方が制限は必要と考えており、症例を限定したり使用量を減じて使用していることが伺われる。テオフィリンの使用を行っていないものは5.5%であった。また図8に示すようにその結果としてロイコトリエン受容体拮抗薬の使用の増加が目立った。

5. おわりに

以上JPGL2005の概要と発刊後1年での普及について解説した。患者のQOLの向上、また、さらには完全寛解を目指しかつ副作用のない健やかな成長が得られる治療法の更なる開発が望まれる。

文献

- 1) 日本小児アレルギー学会. 小児気管支治療・管理ガイドライン 2005(森川昭廣, 西間三馨 監修). 東京: 協和企画, 2006.
- 2) 足立雄一, 井上寿茂, 橋本光司, 他. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005が乳児喘息の治療現場に与えたもの. 日本小児アレルギー学会誌 2007;21:116-23.

若年性特発性関節炎 JIA における サイトカイン遮断薬の小児科領域での位置づけ

武井 修治

鹿児島大学医学部保健学科, 鹿児島大学医学部歯学部附属病院 小児診療センター

Indication and Clinical Use of Cytokine Blockers in Juvenile Idiopathic Arthritis.

Syuji Takei

Pediatric Clinical Center of Kagoshima University Hospital

School of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kagoshima University

要旨

サイトカイン遮断療法は、従来の治療に抵抗性の難治性 JIA の炎症病態を劇的に改善させ、関節破壊の進行抑止やステロイドからの離脱、それに伴う成長障害の回復など、JIA 患児に多様なベネフィットをもたらしている。その一方で、サイトカイン遮断が特定の感染症の発症頻度を高めるリスクや、生物学的製剤であることに由来する問題など、従来の医療では経験しないリスクも存在する。したがって、JIA におけるサイトカイン遮断薬は、リスクとベネフィットとを十分検討し、使用経験のある専門医と連携して使用すべき治療薬と位置付けられよう。

はじめに

若年性特発性関節炎 (JIA) は 16 歳未満で発症した原因不明の慢性破壊性関節炎である。その炎症病態の形成や維持に中心的役割を担うのは、腫瘍壊死因子 tumor necrosis factor (TNF) 及び interleukin-6 (IL-6) などの炎症性サイトカインである。

米国では 1990 年代初頭から炎症性サイトカイン抑制を目的とした薬品開発が展開され、成人の関節リウマチ (RA) を対象とした TNF 遮断薬として 1998 年に etanercept が、1999 年に infliximab が、2002 年に adalimumab が認可された。JIA に対しては、1999 年に etanercept が認可され、その後 infliximab, adalimumab の治験が行われている。

一方、本邦では RA への適応承認は infliximab が 2003 年、etanercept が 2005 年と遅れ、JIA では 2007 年 6 月現在で認可されたものはない。しかし、本邦で開発された IL-6 遮断薬 (tocilizumab) では、世界に先駆けた治験が RA や JIA を対象に行われている。

本稿ではサイトカイン遮断薬の JIA 治療における実際と問題点を紹介し、小児領域での位置づけについて検討したい。

1. サイトカイン遮断薬の作用機序

生理的状況下では、サイトカインは細胞表面に結合して細胞機能を制御し、必要に応じて他のサイトカイン産生を誘導するなど、細胞機能の natural mediator として機能している。

例えば、TNF にはヒトの感染防御作用や抗腫瘍作用があ

り、生体維持に重要な役割を演じている。一方、血中には可溶性の TNF receptor (sTNF-R) が存在し、free な TNF と結合することで、TNF の作用を制御している。しかし RA や JIA では TNF は過剰状態にあり、sTNF-R による制御が不能となり、その結果過剰な TNF が標的細胞表面の TNF-R と結合し、炎症シグナルが細胞核へと伝達され、炎症病態の形成と持続にかかわる物質の産生が誘導される。

Etanercept は、遺伝子組み換えにて作成した 75 kD の TNF-R と、ヒト IgG1Fc 部との融合蛋白であり、血中の free な TNF と結合することで標的細胞表面の TNF-R との結合を間接的に遮断する。この分子量約 150 kD の etanercept は、TNF に対し natural な sTNF-R より 50 倍も親和性が高く、100-1000 倍も生物活性が高い。また、血中半減期が 5-8 倍と長いことから、強力な抗 TNF 作用を発揮する。

Infliximab は TNF に対するモノクローナル抗体である。抗原認識部分にマウス由来の蛋白 (25%) を含むキメラ抗体であり、抗原認識部分を完全ヒト型化したものが adalimumab である。いずれも血中の free な TNF との結合や、細胞膜上に TNF を発現した活性化細胞に対する障害性を介し、TNF 作用を阻害する。

IL-6 は TNF と同様に炎症性サイトカインの一つであり、過剰な IL-6 は発熱、倦怠感、CRP 産生などの多彩な炎症病態を誘導し、特に全身型 JIA の炎症病態においては中核的サイトカインである。過剰な IL-6 は可溶性 IL-6 受容体 (IL-6R) もしくは細胞膜結合型 IL-6R と結合し、細胞表面上で gp130 と結合して炎症シグナルを細胞核へ伝達する。一方、tocilizumab は IL-6 受容体に対する完全ヒト化モノクローナル抗体であり、IL-6 の IL-6R との結合を競合的に阻害し、IL-6 による炎症シグナルの伝達を遮断する。

2. 治療の実際

Etanercept は 25mg/1vial の力価をもつ粉末であり、これを注射用蒸留水 1ml で溶解して必要量を皮下へ投与する。小児での投与量は 1 回 0.4mg/kg (最大 25mg) であり、週 2 回投与する。

Infliximab は 1 回量 3mg/kg を初回投与後、2 週後、6 週後、以降は 8 週毎に点滴静注にて投与する。キメラ抗体であるこ

とから、製剤に対する抗体産生を抑制するためメトトレキサート (MTX) 週一回内服の併用が必須である。

Tocilizmab は8mg/kgを生理食塩水に希釈し、1時間かけて点滴投与する。多関節型JIAあるいはRAでは4w毎に投与するが、より高度な炎症病態を持つ全身型JIAでは血中濃度を一定以上のレベルで維持するため、2w毎に投与する。

3. 有効性

1) 臨床成績

EtanerceptのJIAでの臨床効果は、MTX 10mg/m²/w以上が無効なJIA多関節型JIA 69例で報告された²⁾。有効性をJIA core setで規定された改善度 (50%改善: 臨床的改善, 70%改善: 臨床的寛解)の達成率で検討すると、投与3か月後では50%改善が64%, 70%改善が36%にも達した。その後に報告された長期成績では、2年後の継続率は83%と良好であり、50%改善達成率は79%, 70%改善達成率は67%と高率であったことから、長期投与の有効性と安全性が示された³⁾。

本邦で24例の多関節型JIAを対象に2003年末より開始された臨床試験では、投与3か月後の50%改善は90.9%, 70%改善は68.2%の患児が達成しており、前記の報告を裏付けている⁴⁾。これまでにJIAで報告されたetanerceptの治療成績を表1に示す。

一方, infliximabにはJIAでのまとまった報告は少ない。当科の難治性多関節型JIA 13例 (平均罹病期間7年)での有効性を、疾患活動性を評価するDAS28値 (疾患活動性: 高度>5.2, 中程度2.6~5.2, 軽度<2.6)の変化で評価すると、投与70週でのDAS28値は治療開始時の平均5.2から3.3へと改善しており、イタリアから報告されたJIA 24例の成績とほぼ同等であった⁵⁾。

TocilizmabのJIA全身型11例に対する効果は2005年に報告された⁶⁾。この報告では投与量を2mg/kgから開始し、炎症鎮静まで増量するデザインで行われたが、4mg/kgへ増量したものは8例、8mg/kgへ増量したものは3例であった。Tocilizmabが適切な投与量まで増量される過程で、11例中10例は発熱、炎症関節数、急性炎症反応 (CRP, 赤沈値)、小児HAQが急激に改善し、最終投与量を3回投与した2週後の評価では、50%改善が90.9%, 70%改善が63.6%であった。

以上より、難治性JIAに対するサイトカイン遮断療法として、難治性多関節型JIAに対してはTNF遮断療法が、難治性全身型JIAに対してはIL-6遮断薬の有効性が確認されている。

2) 関節破壊の進行阻止

RAにおいて、これまで多数の報告でetanerceptやinfliximabによる関節破壊阻止効果が客観的に示されている。このような効果は、従来のリウマチ医療では得られなかった効

表1 JIAに対するEtanerceptの報告

報告者	投与量 mg/kg/回	症例	適応条件	観察	有効性	副作用 中止率	重篤な副作用 (n)	Journal	
Lovell DJ	2000	0.4	69	MTX>10mg/m ² /w 不応	3m	30%改善 74%, 50%改善 64%, 70% 改善 36%	1/69	うつ (1), 感染性胃腸炎 (1)	New Engl J Med ²⁾
					7m	30%改善 80%, 50%改善 72%, 70% 改善 44%			
Takei S	2001	1.1	8	通常量の etanercept 不応例	7m	2/8で改善, 6/8は無効	0/8	なし	J Rheumatol ¹⁰⁾
Reiff A	2001	0.4->1.1	10	難治性 Uveitis	3m, 6m	難治性虹彩炎に有効	0/10	なし	Arthritis Rheum
Kietz DA	2001	0.4	10	MTX>10mg/m ² /w 不応	10.4m (4-12m)	腫脹関節数, 疼痛関節数, 活動 関節数, ESR, MS, hgb, Hct 改善。	0/10	なし	J. Rheumatol
Schmeling H	2001	0.4+MTX	7	MTX+SASZorCsA	24w	全身型発症の1例で無効。他の 病型の6例では有効	0/7	なし	AnnRheumDis
Russo RAG	2002	0.4	15	全身型発症 JIA, MTX>20mg/m ² /w 不応	9m (5-12m)	3-5mでは14/15有効だが、平均 7.6mで9/15が再燃, 7/15は無 効で中止	0/15	なし	ClinExpRheum ⁹⁾
Haapasaari J	2002	0.4	31	DMARDs 不応例	12m	27/29で有効, 2例は無効中止	2/31	なし	ClinExpRheum
Kietz DA	2002	0.4	22	MTX10-15mg /m ² /w 不応	16.7m (4-26m)	腫脹関節数, 疼痛関節数, 活動 関節数, ESR, MS, hgb, Hct 改善。	0/22	なし	AnnRheumDis
Quartier P	2003	0.4	61	MTX>10mg/m ² /w 不応	3m	30%改善 73%, 50%改善 54%, 70% 改善 38%	12/60	汎白血球減少 (2), 精 神障害 (2), 虹彩炎 再燃 (2), 視神経障 害 (1) など	Arthritis Rheum
					12m	30%改善 39%, 50%改善 35%, 70% 改善 26%			
Lovell DJ	2003	0.4	58	MTX>10mg/m ² /w 不応例	24m	30%改善 81%, 50%改善 79%, 70% 改善 67%, 全身型不良	1/58	水痘 (無菌性髄膜炎), 敗血症 (A群レンサ球 菌)	Arthritis Rheum ³⁾
Lahdenne P	2003	0.4	10	MTXと多剤 DMARD 併用不応	12m	50%改善: 90% (3m), 89% (6m), 89% (12m)	0/10	なし	AnnRheumDis
Horneff G	2004	0.4	322	MTX>10mg/m ² /w 不応例	6m	30%改善 83%, 50%改善 72%, 70% 改善 52%	11/322	重症肺炎 (1), 甲状 腺癌 (1), TEN (1) な ど	AnnRheumDis On- line First ⁸⁾
Mori M	2005	0.4	22	MTX 不応例	3m	30%改善 91%, 50%改善 91%, 70% 改善 68%	1/22	関節拘縮の進行	Mod Rheumatol ⁴⁾

表2 Etanerceptの治療中止例と理由⁸⁾

	n	中止例		中止理由			
		症例数	(%)	寛解	無効	副作用	その他
全身型発症	66	17	25.8	0	14	2	1
RF陰性多関節型	94	12	12.8	5	4	1	2
RF陽性多関節型	39	3	7.7	1	1	1	0
少関節型	64	9	14.1	3	3	3	0
腱付着部炎関連関節炎 [※]	26	5	19.2	1	1	3	0
乾癬性関節炎	17	4	23.5	1	0	1	2
その他のJIA	16	3	18.8	1	2	0	0
	322	53	16.5	12	25	11	5

RF:rheumatoid factor, JIA: juvenile idiopathic arthritis

表3 抗TNF療法中の肉芽腫性感染症発症頻度(人口10万人当たり)

薬剤	TNF阻害薬			Leflunioide*
	Etanercept (15万人)	Infliximab (40万人)	(50万人)	
使用患者数				
非定型抗酸菌症	7.3	9.3	0.6	
アスペルギルス症	4.7	6.5	2.0	
カンジダ症	48.7	14.8	1.4	
サイトメガロウイルス症	5.3	5.0	1.0	
ヒストプラズマ症	1.3	9.3	0.0	
リステリア症	1.3	6.8	0.2	
結核	24.0	73.8	4.6	

*DMARDsであり対照薬として示した。(FDA有害事象報告システム)
Ruderman EM, et al. ACR meeting in 2003

果であり、サイトカイン遮断薬に期待されている最大の特徴でもある。JIAでも同様の効果が期待されるが、RF陽性多関節型の自験例で、実際に手根骨にみられた骨びらんがetanercept単独投与6か月後に修復した像を示したことが確認された。

3) 成長障害の回復

RAと異なり、成長期に慢性炎症が持続するJIAでは、成長障害が問題となる。71例のJIAでetanercept投与後の成長率の変化を検討した報告では、成長障害があった群では年間成長率が治療前の-0.35 SDから+0.1 SDへと改善しており、TNF遮断薬による炎症の沈静化が成長回復の直接の要因であろうと推定している⁷⁾。

4) 発症病型による効果の相違

発症病型によるetanerceptの有効性の違いについて、JIA 322例を対象としたドイツでの多施設研究で検討された⁸⁾。発症病型ごとの分けた有効性を、etanercept投与6か月後の50%改善達成率と比較すると、全身型以外の病型では78%と高いが、全身型では44%と低かった。また、中止率と中止理由をみると、無効による中止は全身型発症例が多かった(表2)。

この他にも、多関節炎を標的にTNF遮断療法を行った場合、全身型発症例では有効性が低いとする報告は多い^{9,10)}。これらの報告は、全身型発症JIAに対しては、TNF遮断薬の効果は限られる可能性を示唆している。

4. 安全性

安全性を検討する場合、生物学的製剤であることに由来する問題と、サイトカインの本来の生理作用まで遮断する点が問題となる。

1) 生物製剤に由来する副作用

Etanerceptでは、注射部位の発赤(39%)は最も多い副反応であるが、その多くは一過性であり、臨床上問題となることは少ない²⁾。

Infliximabでは、点滴中に出現するinfusion reactionが問題となる。発熱、胸痛、低血圧/高血圧、呼吸困難などが主な症状であるが、その多くは軽く、重篤なものは0.1~0.3%に過ぎない。殆どが点滴速度を遅くしたり一時中断することで軽快するが、投与30分前にアセノアミノフェン、抗ヒスタミン薬、ステロイド薬等を前投与することで予防できることが多い。Infusion reactionの出現頻度は3~5%と報告されているが、十分な前処置が行われている欧米では0.5%程度と少ない。

2) 感染症

サイトカインの生理作用の一つに感染防御作用があるため、阻害薬では感染症が問題となる。特にTNFには肉芽形成促進作用があり、抗TNF療法はそれを阻害する可能性があるため、肉芽形成によって感染を封じ込めようとする結核などの肉芽腫形成性感染症に対しては注意が必要である。実際、潜在性の結核をinfliximabが再活性化させた報告がなされ¹¹⁾、TNF阻害薬開始前に結核に対する十分な問診と検査(胸部レントゲンまたはCTスキャン、ツベルクリン反応)を行うことが義務付けられている。また結核以外にも真菌感染症や本邦で報告の多いカリニ肺炎等に留意する必要がある(表3)。

JIAに対するetanercept長期投与の報告では、感染症の頻度はplacebo群との差を認めていない³⁾。しかし、水痘から無菌性髄膜炎を起こした例と、敗血症及びDICを起こした例の2例が報告されており、感染の重症化に対しては注意が必要である。

表4 JIAに対するEtanerceptのガイドライン (NICE)¹²⁾

1. 適応対象
少関節型以外のJIAで(進展性の少関節型は適応)
腫脹関節数 ≥ 5 , かつ痛みによる運動制限 and/or 圧痛関節 ≥ 3
2. 基準治療が無効
MTX 20mg/m²/wを少なくとも3か月以上使用しても,
活動関節数 ≥ 5 , 運動制限+痛み/圧痛関節 ≥ 3 が持続,
または, 過去6か月PSLを0.25mg/kg/day以下に減量できないもの
3. 中止基準
副作用: 悪性疾患, 重篤な副作用, 妊娠, 重症感染症
6か月以内に, JRA core setで30%以上の改善がないもの

NICE: National Institute for Clinical Excellence

5. サイトカイン遮断薬の適応と位置づけ

TNF遮断療法におけるJIAの標的病態は, 難治性多発性関節炎であり, 海外の多くの報告では10-15 mg/m²/wのMTXを含む少なくとも1剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)に不応であることが, 共通する対象基準である。イギリスでは, etanerceptに対して表4のような適応基準をもうけており, 1) MTX 20mg/m²/wを少なくとも3か月使用しても, 基準以上に関節症状が改善しない場合と, 2) ステロイドを0.25mg/kg/day以下に減量できない場合, と規定している¹²⁾。

IL-6遮断療法の標的病態は, ステロイド減量により再燃を反復する治療抵抗性の病態であろう。TocilizumabはIL-6シグナルの伝達を抑制しても, IL-6産生を直接抑制する訳ではない。したがって, サイトカインストーム状態にある状態やマクロファージ活性化症候群に対しては無効と思われる。

以上から, JIAにおけるサイトカイン遮断療法は, 従来の治療を尽くしても寛解導入が困難な症例において, 将来の重篤な機能障害やQOL低下を回避するための最終的な手段, というのが現在の位置付けであろう。

具体的には, 多関節型JIAでは適切な投与量(10-15mg/m²/w)のMTXなどのDMARDs療法にても関節破壊の進行を阻止できない場合, 全身型JIAではステロイド減量で再燃を反復し, 成長障害などの副作用やアミロイドーシスの進行が懸念される場合, などであろうか。また, サイトカイン遮断療法へ転換する時期についても, 予後不良な因子—多関節型JIAではリウマトイド因子や抗CCP抗体, 全身型発症例では難治性多関節炎—を持つ症例では, 早い段階から導入することも検討されるであろう。

現在, JIAの治療ガイドライン作りが日本小児リウマチ学会で行われており, その中でサイトカイン遮断薬の適応の確立や医療体制作りが急がれている。小児医療現場でのサイトカイン遮断薬の導入にあたっては, その有効性を期待する一方で, 安全性を担保するためにも使用経験のある小児リウマチ専門医との連携を図るべきであると考え。

文献

- 1) Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337: 141-147.
- 2) Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 342: 763-769.
- 3) Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 218-226.
- 4) Mori M, Takei S, Imagawa T, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of short-term (12weeks) etanercept for methotrexate-refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod Rheumatol* 2005; 15: 397-404.
- 5) Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Efficacy of repeated intravenous infusion of an anti-TNF factor monoclonal antibody, infliximab, in persistently active refractory JIA. Results of an open-label prospective study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 548-553.
- 6) Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 818-825.
- 7) Tynjala P, Lahdenne P, Vahasalo P, Kautiainen H, Honkanen V. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1044-1049.
- 8) Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry of r treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1638-1644.
- 9) Russo RAG, Katsicas MM, Zelazko M. Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 723-726.
- 10) Takei S, Groh D, Bernstein B, Shaham B, Gallagher K, Reiff A. Safety and efficacy of high dose etanercept in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1677-1680.
- 11) Keane J, Gersgib S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 1098-1104.
- 12) National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. 2002.