

平成18年12月7日
「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」ヒアリング

小児科学会薬事委員会 からの意見

日本小児科学会薬事委員会
中村 秀文、伊藤 進

適応外使用

厳密な意味では

◆承認を受けている効能・効果以外を目的とした使用

または

◆承認を受けている用法・用量以外を用いた使用

小児科医にとっての 「適応外使用」はより広義である

- ◆ 厳密な意味での適応外使用
- ◆ 「安全性が確立していない」等(頻用医薬品の約4割程度)、あるいは用量が曖昧・不適切
- ◆ 適応外使用以前の問題
 - 院内合成
 - 試薬の転用
 - 剤形変更(例: 静注製剤を経口投与、座薬の調整)
 - 個人輸入医薬品

これらすべてを含めると、小児に用いられる医薬品の6-7割程度に何らかの「適応上」の問題があると考えられている

3

適応外使用の問題点

- ◆ 適応外使用 そのものは違法ではない
- ◆ しかしながら
 - 用法・用量・安全性・有効性などが、必ずしも十分に評価されていない。
 - 医師が、責任をとらないといけない
 - 保険医療ではカバーされない可能性
 - 医薬品副作用被害救済制度の対象外となる可能性
 - 医薬品情報システムに載らない

4

◆保険病名でかなりごまかしてはいるものの...

- 適応外使用による病院負担の問題
- 患者の個人負担による適応外使用を行っている施設も多い
 - ◆ 患者の経済的負担の問題
 - ◆ 適応外使用の責任を患者に押し付けることになる

5

日本小児科学会の取り組み

- ◆ 薬事委員会は「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」に沿って活動
- ◆ 松田班(厚生労働科学研究「小児等の特殊疾患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」研究班)が全小児科分科会を巻き込んだ拡大薬事委員会的に機能
 - 小児薬物療法検討会議の検討候補薬のリストアップ
 - 未承認薬のリストアップ
 - 医師主導治験への積極的参加(終了1件、実施中2件、準備中1件)
 - 適応外使用解決と治験推進のための包括的活動

6

厚生労働省の取り組み

◆ 小児薬物療法検討会議

- 可能な限り新たな臨床試験を実施せずに、1)用法用量の明確化、2)「使用上の注意」への記載を通じた使用成績に関するエビデンスの提供、3) 効能効果等の追加、等を行うため、小児薬物療法に関する処方実態についての情報収集及び使用法の評価整理を行う。
 - ・ 临床上重要な薬は、企業は治験をせずに数年待っていれば、治験をせずに承認される？→長期的にはドラッグラグは逆に助長される可能性もある

◆ 未承認薬使用問題検討会議

- 国内未承認(成分がない)医薬品のうち临床上重要なものについて早期治験実施
 - ・ 二重盲検比較試験は通常行われず、症例数も少ないことが多い
 - 日本の医薬品開発力・臨床試験レベルが低下する可能性
 - ・ ドラッグラグは短縮されるが、解決はされない

◆ あくまで暫定的取り組み

- 根本的な小児治験推進策の策定と審査体制の強化が同時進行で行われ、国際共同治験が行われるようになる必要がある

7

小児治験推進策

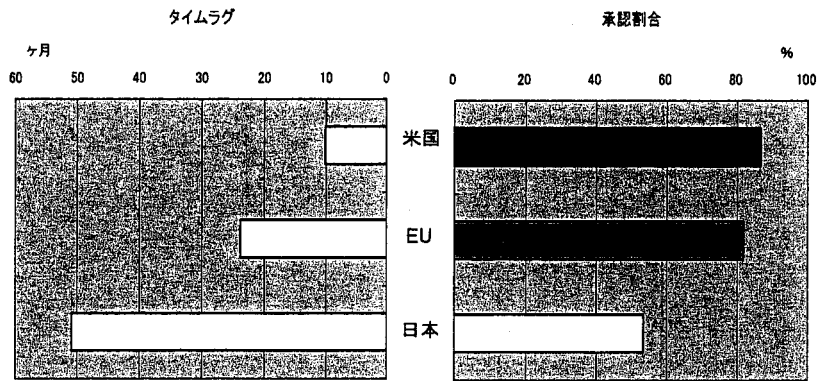
◆ 小児医薬品開発のための製薬企業へのインセンティブ・義務化を法令で定める(米国、EUに習って)

- 審査時点で、小児での必要性が認められる医薬品については、企業へ小児集団を開発対象とすることを義務づける
- 審査費用の減免、優先相談・審査制度の積極的適用
- 薬価加算
 - ・ ただし元が安価な薬はパーセントで加算しても大きなインセンティブとならない可能性があることに配慮が必要
- 再審査期間・特許期間の延長などについても要検討
 - ・ 現行の再審査期間の延長は市販後臨床試験が行われたもののみ適用される→むしろ開発を遅らせている可能性も!

◆ 小児病院などの治験・臨床試験体制整備

8

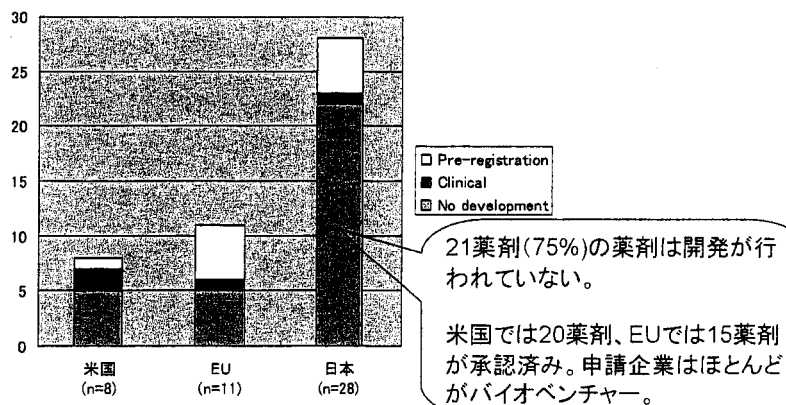
小児医薬品にはオーファンドラッグも多い —オーファンドラッグ(60薬剤)承認状況の日米欧比較—



© Tsuji K, Tsutani K, 2006

9

各地域における未承認オーファンドラッグ の開発状況



© Tsuji K, Tsutani K, 2006

より強力なオーファンドラッグ開発支援策が必要！
(現行の支援策では不十分であろう)

10

研究用試薬での使用例

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

メンケス病

安息香酸ナトリウム

フェニル酢酸ナトリウム(さらに施設で精製)

先天性尿素サイクル異常症

ベタイン

ホモシスチン尿症

第33回日本小児臨床薬理学会学術集会
国立成育医療センター 奥山 虎之 氏 による

11

オーファンドラッグ開発推進のために

1. 優先審査制度の見直し
2. オーフアン制度の見直し(ベンチャー企業優遇、対象薬の拡大、補助金を人件費にも使えるようにする、製造販売後調査にも公的補助、等)
3. 薬価制度の見直し
例)薬価交渉の結果、メーカー希望価格と厚労省算定が乖離した時
 - 差額を保険外診療とし、保険外診療と保険診療の併用を認める
 - 1年後に再交渉し、実態価格に基づき再算定ノーベルファーマ社 塩村 仁 氏による
4. 承認のスピードは、科学のスピードには永久に追いつかない→それでも薬が安心して使える体制整備を！
 - IND制度、被験者保護法などの導入
 - 特定の適応外使用医薬品は保険でカバー→実態把握し、必要に応じて開発を企業に指導
5. 試薬等には公的補助や開発企業優遇を

12

小児科領域における剤形変更の現状

平成17年度厚生労働科学研究

「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性における研究」

調査対象：製品本来の剤形から投与剤形を変更し、
16歳以下の小児に対して使用した全医薬品

調査期間：平成17年10月17日～11月13日の1ヶ月

調査方法：期間中に処方された16歳以下小児の処方箋全例を調査

調査協力施設：小児薬物療法ネットワーク研究協力施設 32施設

| 剤形変更して作られた剤形 | 医薬品の種類 (規格違いを含む) | 全体に 占める割合 |
|----------------|---------------------|--------------|
| 散剤 (粉碎・倍散等) | 1227品目 | 74% |
| 錠剤 (半錠・1/4錠等) | 176品目 | 11% |
| 水剤 (注射剤から調製等) | 50品目 | 3% |
| 坐剤 (分割) | 40品目 | 2% |
| 吸入剤 (注射剤から調製等) | 23品目 | 1% |
| その他 | 150品目 | |
| 合計 | 1666品目 | |

13

剤形変更上位10品目 (調剤件数)

| 順位 | 一般名 | 医薬品名 | 薬効 | 調剤件数 |
|----|-------------|------------|-------------|------|
| 1 | ワルファリンカリウム | ワーファリン錠 | 血液凝固阻止剤 | 1052 |
| 2 | メチルジゴキシン | ラニラピッド錠 | 強心剤 | 568 |
| 3 | マレイン酸エナラプリル | レニベース錠 | 血圧降下剤 | 550 |
| 4 | ダントロレンナトリウム | ダントリウムカプセル | 骨格筋弛緩剤 | 482 |
| 5 | リシノプリル | ロンゲス錠 | 血圧降下剤 | 456 |
| 6 | ベラプロストナトリウム | ドルナー錠 | その他の血液・体液用剤 | 444 |
| 7 | ヒドロコルチゾン | コートリル錠 | 副腎ホルモン剤 | 406 |
| 8 | バクロフェン | リオレサル錠 | その他の中枢神経系用薬 | 374 |
| 9 | 抱水クロラール | 抱水クロラール | 催眠鎮静剤・抗不安剤 | 364 |
| 10 | 塩酸プロプラノロール | インデラル錠 | 不整脈用剤 | 356 |

厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性における研究」

14

適応も不足している上に、

剤形も不足している

- ◆ 剤形が必須な医薬品については小児剤形開発の推進策の策定が必要
 - 公的補助制度
 - 企業へのインセンティブ
- ◆ 薬剤部でこれだけの剤形変更をするのであればその手当を
 - 小児病院等の薬剤師定員増員
 - 特殊調剤技術料の導入等

15

審査・治験相談、製造販売後安全対策 に対する要望

- ◆ 小児医薬品開発のおかれた特殊性、小児科の臨床実態に十分配慮した治験相談・審査を！
 - 優秀な小児科医等小児を理解した審査専門員の適正配置
 - 全領域で小児医薬品に均質に対応できる連携体制を(例:米国には小児専門部門がある)
- ◆ 優先審査品目指定などには、外部専門家による適正な優先順位付けが行われる必要もあるのではないか
- ◆ 各種インセンティブの積極的採用を！
- ◆ 製造販売後の調査・安全対策の充実
 - PK/PDデータ等も収集
 - 学会との協力で長期監視システム等の構築

16

その他にも、

- ◆施設における医薬品採用の際の一増一減制度
 - せっかく治験をして採用されたが、薬価の低い小児用医薬品のために、自社のより利益率の高い医薬品が削除される
 - ・ 製薬企業にとっては開発意欲の低下につながる
- ◆ どうせ剤形変更するから、小児用剤形は必要ないと企業にアドバイスする医師、等

社会全体に対する問題の周知・啓発も重要