

特集
小児用医薬品の適応外使用をめぐって

ROUNDTABLE—過去—

鼎談

小児薬物治療の孤児的状态

■出席者(発言順)

田中敏章 (司会・写真中央)

大西鐘壽 (写真左)

中村秀文 (写真右)

(2001年12月15日、ヨコハマグランド
インターコンチネンタルホテルにて)

田中 本日は小児用医薬品の適応外使用をテーマに、大西鐘壽先生と中村秀文先生にお話しいただきます。

大西先生は以前から、小児用医薬品の現状を憂いておられ、厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」では主任研究者を務められています。これまでさまざまな機会に、厚生労働省に対して、あるいはわれわれ医師に対して、強いメッセージを送ってこられ、精力的に活動されている先生です。

一方中村先生は、2001年12月まで国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター主任審査官として、同センター唯一の小児科医として、小児用医薬品の審査をなさってこられました。トロント大学やレインボー小児病院などでも小児薬理関係の勉強をされており、行政的な知識も豊富で、日本の現状を検討するにあたって適任の先生です。

適応外使用の実情

田中 最初に、大西先生のほうから小児用医薬品の孤児的状态(therapeutic orphan)について、述べていただきたいと思います。

大西 外国のことは中村先生から詳しいお話があるかと思いますが、1994年米国においてFDA rule“21 CFR Part 201”(FR 5964240)が制定され、小児用医薬品の新しい動きが開始されるかもしれないと、1996年第99回日本小児科学会学術集会(熊本)で松田一郎会頭が招聘されましたBlumer教授が、講演の60枚あまりのスライドの終わりにひとこと、その胎動の可能性についてふれられたの

が、私が初めて聞いた海外の状況でした。一方、わが国では小児科医の間では、小児の医療用医薬品がtherapeutic orphanの状態では放置されていると、長年にわたり嘆き語られ続けてきました。しかし、解決に向けた具体的な行動は行われませんでした。1994年私は日本小児科学会薬事委員長に指名されたのを機に、わが国でも小児薬物療法のtherapeutic orphanの状況からなんとか脱却できないものかと、小児薬物療法の実態を把握するために調査を開始しました。表1にその結果の一端を示しましたが、日本小児科学会薬事委員会と担当理事の名前で、日本小児臨床薬理学会雑誌9巻2号(1996年9月発行)に発表したものです。アンケート調査の内容は、「1.患児の救命や治療に不可欠であり、且つ国際的に適応が確立しているが、本邦では種々の理由で(例えば、成人で別の疾患への適応が認められているに過ぎないか、または成人病では適応が認められている)小児では認められていない薬物」をはじめとする8項目からなり、薬事委員の皆さんから寄せられた錯綜したメモ的な資料を何度も整理検討し2年の歳月を費やしてまとめました。この資料をもって当時の厚生省へ解決を求めて歩き回りました。その経緯についてはすでに詳細に記載しましたので省略しますが、その後、医薬安全総合事業で私の班の分担研究者香川医科大学附属病院薬剤部の森田修之教授と平成10年度は同薬劑部主任の大西純一先生のご尽力で、4国公立大学附属病院および1総合病院の計5施設において調査した膨大な成績があります。小児に投与された全医薬品について、添付文書の小児に関する記載内容を詳細に分析し、処方実態の調査結果と比較検討さ

表1. 患児の救命や治療に不可欠であり且つ国際的に適応が確立しているが、本邦では種々の理由で(例えば、成人で別の疾患への適応が認められているに過ぎないか、または成人では適応が認められている)小児では認められていない薬物(日本薬誌33(4):75-1997)

	非適応薬剤名	適応薬剤名
動脈管依存性先天性心疾患	アルプロスタジルアルファデクス リマプロスタアルファデクス	アルプロスタジル
動脈管閉存症	メフェナム酸	インドメタシンナトリウム
新生児遷延性肺高血圧症	トラゾリン	
慢性肺障害	リン酸デキサメタゾンナトリウム	
肺高血圧症	ベラプロストナトリウム	
未熟児無呼吸発作	アミノフィリン テオフィリン	
未熟児貧血	エポエチンベータ	エポエチンアルファ
サイトメガロウイルス感染症	ガンシクロビル ^(*)	
ヘリコバクターピロリ感染症	抗生物質各種 メトロニダゾール 次役食子酸ピスマス 次併酸ピスマス	
クループ症候群	ラセミ型エビネフリン	
気管支喘息	シ体 塩酸イソプレナリン(持続吸入) ^(**)	
心停止	エビネフリン(気管内投与)	
骨髄移植	メルファラン トブラマイシン(腸内殺菌)	
特発性血小板減少性紫斑病	ガンマグロブリン(大量) ^(**) ダナゾール セファランチン	
再生不良性貧血	抗リソ球グロブリン	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン
急性非リンパ性白血病	ラベナクス ^(**)	
白血病	塩酸ドキソルビシン	
ウエスト症候群	リン酸ピリドキサル	
熱性けいれん	ジアゼパム (錠、散、細粒、シロップ)	ジアゼパム(坐薬)
けいれん重症	塩酸リドカイン	
高尿酸血症	ジクロロ酢酸ナトリウム	
高度肥満症	マジンドール ^(**)	
思春期遅発症	エストラジオール貼付剤	
ネフローゼ症候群	レバミゾール	
拳癭角化症		タカルシトール ^(**) エトレチナート ^(**)

(*) 後天性免疫不全症候群、臓器移植、悪性腫瘍に合併した場合は適応
 (**) DL 体は吸入(3~10分)の適応あり
 (***) 他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は産時一時止血管理を必要とする場合に適応
 (***) 小児に対する安全性は確立していない
 (***) 小児は禁忌
 (***) 小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)
 (***) 25歳以下の患者、特に幼・小児には慎重投与(過骨症及び骨端の早期閉鎖が見られることがある)

れました。18歳未満の入院および外来患者に対して1年間に531,137件の処方があり、2,032品目の医薬品が使用されていました。この調査から、小児等への用法・用量が承認されている医薬品はわずか23.4%で、未承認の医薬品が実に76.6%も使用されているという実態が明らかになったのです(図1)。また、添付文書の「使用上の注意」の「小児等への投与」という項目で、約40%が小児に対して「安全性が確立していない」と記載されており、常用されているにもかかわらず、「使用経験がない」、「使用経路が少ない」とされているものも多数認められました。さらに「禁忌」、「原則禁忌」、「使用しないことが望ましい」と記載されている医薬品も少なからず用いられており、「慎重投与」と記載されている医薬品が14%もありました。小児科医だけでなく小児医療に携わっている医師たちは使用規制を知りながら治療上の有益性を優先し処方していると考えられます。

田中 簡単にいうと、たとえば小児の悪性腫瘍などに使用されている医薬品のほとんどは、実際には小児に対する適応が認められておりません。でも、医師は患者さんが目の前にいれば使わざるをえません。また私が驚いたことは、hMG製剤、つまり性腺刺激ホルモンの一種は男性では精子を作るために絶対に必要なホルモンであるのに、日本では男性の不妊症に対し承認されてはいません。私はこの事実を約10年前に初めて知り、大変意外に感じた次第です。



大西 鏡高氏

小児用医薬品の孤兒的狀態は小児医療の抱える問題の一面を象徴しています

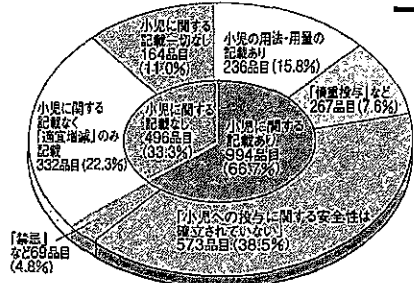


図1 調剤薬の添付文書における小児に関する記載内容の調査・集計・解析—4区公立大学附属病院と1総合病院の18歳未満の1年間の処方実態
注:添付文書の記載が小児の年齢群により異なる医薬品が含まれている(厚生科学研究 森田修之 分担研究の平成11年度研究報告書より大西鏡高主任研究者作成)

中村 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターの佐藤淳子先生の調査によると、1998年に承認された新医薬品の、効能の追加等を含む54成分のうち、承認時に小児用量が設定されているものはわずか8成分(小児用量を新たに取得したものが2成分)でした。この数字からみても、わが国において小児用医薬品の開発が遅れていることは否めません。

小児医療の貧困性を象徴する適応外使用

大西 小児用医薬品の孤兒的狀態はそれ自体ゆゆしき事なのですが、それは日本の小児医療が抱えている多くの問題の一面を象徴しているに過ぎません。つまり、小児の薬物療法のみならず、わが国における小児医療そのものが、大変貧困な状況に置かれています。そしてそれは、小児医学の教育、研究、あるいは臨床の現場での診療といったことを含め、従来からの諸問題が複雑に絡み合った結果です。

小児医療をとりまく周辺事情を簡単に述べておきます。わが国では「少子高齢化」対策が極めて重要な課題ですが、少子化に歯止めがかからず、あるシミュレーションによると、100年後の22世紀の日本の人口は4,900万人、500年後は30万人、1,000年後には500人、そして1,500年後にはついにたった1人になるとされています。まさに日本人はトキのような運命をたどっている状況で、小児科医として日本の危機を痛感いたします。ところが、平成10年版厚生白書ではそうした人口動態シミュレーションを行って「少子化を考える」という特集をしているにもかかわらず、実はその白書のどこにも小児医療や小児科学の記載がなく、そういう単語すらあたらぬのです。もちろん、小児の代弁者たる小児科医の使命についてもほとんどふれられていません。

さらに、「日本の統計2000」によれば平成9年度の国民1人あたりの年間医療費については、平均すると18.4万円ですが、15歳未満の小児では7.7万円、65歳以上の高齢者では55.6万円となっており、年間医療費だけみても、高齢者は小児の7.2倍の医療費を使っているということです。それはそのまま診療効率にも関わってきます。つまり、医師が高齢者1人を診察して得られる診療報酬が、小児科医では7.2人の患児を診なくては、同額のものを得ることができないということになるわけです。最

新の資料によりますと、平成10年度では医療費の総額は31兆円に達しましたが、そのうち65歳以上の高齢者に実に50%が費やされ、国家の礎となり国の将来を担うべき小児にはわずか6.6%に過ぎないのであります。

その数字を聞くだけでも、いかに今の医療制度が小児科医に過酷な診療を強いているかがわかるというものです。が、そうした重労働に耐えかねて、若い命を絶てしまった小児科医もいるほどです。小児医療の貧困性を改善する方向へ向かわなければ根本的な解決はとうてい望めないものと考えています。

米国の状況

田中 それでは世界的にはどうなっているかという点を中村先生にお話しさせていただきたいと思います。中村 世界の現状を簡単にまとめると、特に米国で適応外使用の状況が急速に改善されつつあり、ヨーロッパもそのあとを追いかけています。日本はここ数年でやっと動きが出てきたところと云えます。

多くの医薬品が小児適応をとらないまま市販されるといった therapeutic orphan または pharmaceutical orphan の状況を指摘したのは米国の Harry Shirley 博士で、今から約40年前の1963年のことです。その契機となった出来事は、妊娠中のサリドマイド服用による先天奇形、つまりサリドマイド症などに代表される薬物副作用の発生で、それらを受けて1962年に Harris-Kefauver Amendments to the Food, Drug and Cosmetic Act が出されて、米国では医

薬品開発の過程に厳しい規制がかけられることになりました。この時点から医薬品は、開発過程において有効性と安全性の双方が科学的に評価され、さらにそのリスク・ベネフィットも評価されることになりました。現在のように3相にわたる治験が実施されるようになったのです。

この規制の強化は医薬品の安全性と有効性を高めるという効果もありましたが、その一方で欠点もあったのです。これ以降、医薬品開発に多くの時間を要するようになり、また小児を対象にした医薬品開発は実施されにくくなりました。というのは、小児での臨床試験の難しさと、対象患者の少なさと、期待される利益の少なさと、種々の原因が考えられます。この状況は米国においてもごく



田中 敏彦氏

悪性腫瘍などに使用される医薬品のほとんどは小児に対する適応が認められていません

最近まで続いており、小児に処方される医薬品234品目のうち、小児の用法・用量などが明記されていない医薬品が65%に達したそうです。

米国で状況が急速に改善された理由は、1つには1993年に構築された小児臨床試験の多施設ネットワーク(PPRU Network: Pediatric Pharmacology Research Unit Network*)の貢献があります。2つめは、1994年にFDA(米国食品医薬品庁)のルールが改正され、小児では成人と同じような大規模臨床試験を必ずしもしなくてもよい、つまり成人で実施されているものからだけ成人のデータを流用し、小児に必要な、たとえば薬物動態や用量設定など、小児では最低限の治験を行えばよいというルール、1994 Pediatric Labeling Regulation(21 CFR

* PPRU Network とは

PPRU Network は、NICHD(National Institute of Child Health and Human Development)の援助により構築されたネットワークで、小児の治験・臨床試験に関して、多くの経験をもつ複数の小児病院から構成され、同一プロトコルによる同時進行の治験・臨床試験を可能にし、より早くより多くの症例を収集できるようにした。1993年には6施設でスタートしたが、1999-2003年には13施設となっている。

単に治験・臨床試験を行うのみならず、その背景となる発達薬理学や発達生理学の情報収集をも目的とし、さらに臨床薬理学・臨床試験に関する教育を行うことにより、小児臨床薬理学(薬学領域では医療薬学・臨床薬学)に精通した医療従事者を増やすことも、その役割としている。

米国でこのネットワークが円滑に立ち上げられた原因としては、①従来から臨床薬理学教育がかなり充実しており、治験・臨床試験に対する臨床現場の理解がある程度あったこと、②数は

多くないものの小児臨床薬理学者やその他の小児科領域の専門家たちが、各施設で小児の治験・臨床試験の経験を蓄積していたこと、③もともとベッド数が多い小児病院が数多く存在し患者が集中していたこと、などが挙げられる。これらに加え、製薬企業やNICHDの経済援助によりネットワークで治験・臨床試験が行われるようになったので、小児の治験・臨床試験を行いやすい環境がますます整備されたと考えられる。

Part 201;Dec.13,1994)ができたことです。この1994年のルールでは、自主的に市場にある情報を収集し、可能であれば申請していただきたいというスタンスで、製薬企業の自主性に依存していました。残念ながら、それでは期待どおりに臨床試験は進みませんでしたので、1998年に出されたPediatric Rule (63 FR 66632;Dec.2,1998)では、特定の医薬品、たとえば小児にとって非常に有意義である、あるいは対象症例数が多いなど、そういった医薬品に関しては治療を必ずすべきであると、“should”という強い表現が用いられました。このルールの改正と前後して、FDA近代化法も制定されました。

FDA近代化法(FDAMA)のなかで小児治療を実施した場合に製薬企業に対するインセンティブ(incentive)が付与されることになりました。これは、FDAから出された治療の実施要請に沿って治療を行い承認申請をした場合、たとえそれが実際に小児で適応が取れるか取れないか、つまり、小児に実際に使えるようになるかならないかは別として、小児、成人両方の領域で医薬品の特許権が6カ月延長されるというものです。米国では特許権が切れると、急速に類似薬が出てきます。製薬メーカーにとって、特許権の延長が非常に大きなメリットになりました。

これらの背景では、NICHDのSummer J. Yaffe先生をはじめとする小児臨床薬理学者らが、各施設において患児を対象にした治療・臨床試験を開始し、議会などに対

しても、治療や臨床試験の推進の必要性を訴えてくれました。その結果、製薬企業、行政と立法、小児科関連学会が三位一体となって、この問題に取り組み、最終的に小児の治療が推進される体制が整ったというわけです。すでに市販されている医薬品に関しても、必要なものは治療をしないといけないとされているので、適応外で使われているものでも、重要度が高いものの治療はほとんど行われるようになっていきます。

ヨーロッパの状況

ヨーロッパはそこまで進んではいませんが、米国のFDAの1994年のルールのあと、1995年前後にFDAの1994年ルールと似たような環境整備のルールができて、1997年くらいに立法になっています。また、EUは国によってかなり違うので、なかなか特許権の6カ月延長というドラステックなことではできないという意見はありますが、2000年にフランスで行われたEUの首脳会議では、フレンチメモランダムというものななかでとにかく企業側へのインセンティブが必要であろうし、さらに小児の治療を進めるための規定を作ろうという話が出ています。その初案が2001年12月で、2002年の夏ぐらいまでに実行に移したいということになっているようです。やはり日本に比べると、欧州のほうが先行している感があります。

* ICH topic E-11

ICH topic E-11はわが国においては「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」として、平成12年12月15日医薬審第1334号(医薬安全局審査管理課長通知)として発出された。2001年4月1日以後に開始される小児治療にすでに適用されていて、また、EU内でも2001年1月より実効となっている。

このガイダンスには、「成人を対象とした開発が行われている段階において、その医薬品が小児に対しても使用されると推定される場合には、通常、小児集団を医薬品の開発計画に組み入れるべきである」と明記されている。また、「その開発計画の時期と手法については、その正当性を開発過程にお

ける初期段階及びその後、定期的に規制当局との間で明確にしておく必要がある」とされ、実際に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(医薬品被害救済・研究振興調査機構(医薬品被害救済・研究振興調査機構)における治療相談にも、小児に対する治療の開始時期やその内容の正当性に関する問合せが増加している。ここで倫理的に強調されている点のひとつは、リスクの最小限化とともに、

保護者からのインフォームド・コンセントだけではなく、小児からもアセント(法的規則を受けない小児被験者からの同意)を取得すべきであるとしている点である。アセントという概念は日本にはなかったため、コンセンサスはまだないが、ICH topic E-11のQ and Aにいちおうの年齢のめやすについて記載されている(表参照)。

表 コンセントとアセントの関係

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

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

特集
小児用医薬品の適応外使用をめぐる

ROUNDTABLE—(現在・未来)

開始された行政・小児科医の取り組み

欧州・米国と日本の3極合同ガイダンス—ICH topic E-11—

中村 ICH topic E-11「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」が、2002年4月以降に始まる小児治療には適応されます。これによって、小児に必要な医薬品、小児に明らかに重要な薬については、その開発過程で、すなわち、成人での治療時にすでに小児の治療を考慮しなくてはならないことになっています。

田中 厚生省から出された平成12年12月15日医薬審第1334号(医薬安全局審査管理課長通知)として通知されたものですね。

中村 ICHは欧州、米国と日本の3極合同で医薬品審査に必要な各種試験のガイダンスを作成する目的の国際会議で、中心になるのは製薬企業と行政側で、われわれ医師も専門家として参加するかたちになっています。

そして国際的な治療を行う場合、たとえば民俗差をどう扱ったらよいかといった問題がICH E-5であり、E-11というのが小児に関するものです。つまり、ICH topic E-11は、小児の治療について大枠を決めた日米欧共通のガイダンスなのです。これが実効になったということは、これ以降、可能性として日米欧3極同時に治療が進行できるということを意味します。日本が頑張って、日本でも同時に治療を行えば、世界の子どもたちと同時に日本の子どもたちも良い医薬品の恩恵を受けられるということが可能にするガイダンスは整ったところなのです。

開かれた適応承認への新しい道

田中 小児に関連する通知はいくつか出ていますね。

中村 はい、厚生労働省、つまり行政も小児の問題が大切であると十分に認識しています。最近発出された通知のなかで、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」と並び小児用医薬品関連で重要なものは、

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日、研第4号、医薬審第104号)です。これは、既承認の医薬品で適応外使用を行われているもののうち、学会等から要望があり、その使用が医療上必要で、かつ、有効性・安全性が医学薬学上公知の事実であり、評価が可能であると判断されるものであれば、新たな臨床試験の実施なく承認を取得することも可能である、というものです。この通知は、日常診療で適応外使用が一般的に行われていて、しかも公知の事実として使われている薬に関しては、改めて治療をするというのもあまりでしょうという発想で出てきたものだと思います。

この通知に則って現時点で20品目弱、承認が降りています。小児に関しては、1品目、抗生剤で、成人と一緒に小児の適応がとれているようです。

大西 小児用医薬品の孤児の状態からの脱却の第一歩に漕ぎつけたという感がありますね。

中村 日本小児科学会分科会などで、いくつか適応外通知に則って申請しようという動きがあるようです。そのあたりは、大西先生の研究室で作成された優先順位表(priority list)があるなか、各分科会でさらにエビデンスを絞り込むという作業がどうしても必要になっています。田中 私が関わっている日本小児内分泌学会の優先順位は、ジアゾキサイド(低血糖)、hMG製剤(男性性腺機能低下症)、DDAVP(夜尿症)の順でしたね。

海外データを用いる承認審査の難しさ

中村 承認審査にあたっては、公知の事実かどうかという評価が非常に難しく、われわれが臨床現場でいつも使っているのではないかという認識と、実際に審査する側からみて、承認するに足るエビデンスがあるということにはズレがあることも多いようです。

たとえば用量設定が本当にきちんとできているか。海外で承認されて日常的に使われている薬でも、日本人では同量を受け入れられないこともあるわけですね。海外では、有効性を重視してある程度の副作用には目をつぶるという考えで、医薬品の開発が行われていますが、日本の場合、副作用をある程度抑えて有効性がそこそこのところをねらって用量設定する傾向があります。現時点では、海外の用量を必ずしもそのまま導入できないことはあります。

田中 そうですね。私もそれを感じたことはありますね。たとえば思春期早発症の薬のリュープロレリン、日本における用量設定の臨床試験では体重kgあたり10, 30, 90μgで行いました。90だとほとんど大丈夫で、10では

効果がないから、30 μ gにしておいて、だめなら90 μ gというような設定をしました。ところが欧米の設定では100, 200, 400 μ gくらいで試験を行い、400 μ gで何もないからいいじゃないかと400 μ gに決めてしまったのです。あの設定の仕方にはびっくりしましたね。

大西 日本における承認が非常に難渋していますね。そういう諸々の問題を解決するために今年度の医薬安全総合研究事業では、特に小児等の用法・用量に関する研究課題が取り上げられたと思います。そして、日本小児科学会の19の分科会の代表専門委員会が中心になって適応外使用医薬品に関わる疾患について治療のガイドラインを作成するよう求められています。ガイドラインを作成しながら、その疾患に適応する医薬品を決め、それに対する用法・用量を設定していく。そういうかたちでやっていただくことになってきていると思います。

科学的なエビデンスの収集が重要

中村 先ほどの用量の問題はむしろまれな例で、大半の薬というのは海外と同じ用量で承認されていくものが多いのですが、薬の使い方、あるいは臨床現場の環境が海外と違うと、日本でも安全に使ってもらえるかどうかなどについても評価しないとなりません。

また古くから海外で使われている薬だと、現時点の審査の目でみて、本当にそれらのデータだけで十分かどうかについても配慮せねばなりません。

もともと日本という国はEBM (evidence based medicine) という発想はあまりなくて、これまで各大学あるいは各地域のやり

方がゴールドスタンダードであるとされてきた状況があります。日本でも最近やっとエビデンスに基づいた医療をすべきだと言われるようになり、エビデンスを集める、エビデンスを評価することが大事だとわかってきたところだとも思います。

基礎的な研究は日本も非常に進んでいますが、そういうEBMの風土がなかったのが、臨床試験を実際にやるなかで、その薬が本当に効くのかとか、量がどうであるのかとか、そういうことを科学的に評価するところかどうかどうして遅れていた。日本で実施した多施設の臨床試験がなかなか *New England Journal of Medicine* などの一流の論文誌に載らないとか、そういう批判というのはよく受けますが、その背景にはやはり臨床試験に対する経験不足やEBMに対する理解不足がある。

適応外使用の通知に則って申請をするためには、エビデンスを一生懸命に考えて、そのエビデンスだけで本当に申請ができるかどうか、追加の試験が何か必要かどうかを見極めなければなりません。非常に知的に難しい作業なので、今の段階ではやはり申請者側も慣れていないということで、難しい問題も起きています。

簡単にいえば、「追加臨床試験をしなくてよい、それだけでデータとして十分であればそれだけで承認しますが、もし足りなければ、最低限の試験はしてもらいますよ」というのが適応外使用の通知です。学会側、臨床現場の先生方も製薬企業の方もこの作業に慣れてくれば、もう少し円滑に進むようになると思います。

田中 そういう意味ではわれわれも現場にいて、エビデンスを集めるという視点から、臨床をやっていないことが多いですね。



大西 達志氏

用法・用量に関して
研究班は19の日本
小児科学会分科会に
治療ガイドラインの
作成を求めています

大西 最近「ヒューマンサイエンス」から、オピニオンの欄の執筆依頼があったので、そこで私はそのことについても記載しました。小児の患者さんを対象にして適応外医薬品を用いて薬物療法、たとえば抗インフルエンザ薬であるアマンタジンの小児への使用成績が地方会で発表されたのですが、そういう場合患者さんを対象に使用する以上は、必ずそれが承認に結びつくようなプロトコルで、開始前から審査管理課や審査センターとか医薬品機構で相談をして実施する。そうしないと、その人の思いつきで実施してもその成績が生かされないという事例が、日本には多いのだと思います。いわゆるEBMの発想なしでは実施しないようにしたらどうかということです。

田中 そのあたりの審査側の評価する証拠と、こちらの証拠をうまく今後一致させていかないといいませんね。大西 先ほどの続きですが、漫然と適応外医薬品の使用経験を学会で発表するのではなく、研究費とか、ある程度のメリットを製薬企業と連絡を受けて、その代わりきちんと評価に耐える研究を実施するというような習慣を付けるべきだと書きました。

田中 そういう意味では適応外使用を行っている医薬品に関しては、改めて治験をするのは大変だから、そこできっちりどういったデータを集めればよいのかという考え方で発想していかなければなりません。

テオフィリンの問題

大西 追加臨床試験の必要性に関して補足すると、未熟

児の無呼吸発作に対するテオフィリン療法は、一時は「その承認のために通常の治験をやっていた以外にない」という暗礁に乗り上げたと言うか、全く宙に浮いたようになってしまいました。

田中 聞いたところによると、無呼吸発作に対するテオフィリンの使用について治験をする際に、いわゆる大きい子に使う製剤だとどうしても濃度が濃すぎるので、しかし希釈を間違った場合には中毒を起こす危険性があるので、希釈製剤で行おうということを進めました。ところが、希釈製剤は新しい剤形なので治験をしないと

いけない、という法律に触れてしまったということです。大西 それで、もう一度仕切り直しということになりましたが、これほどのエビデンスがあって、公知で、優先順位として平成9年度津谷班で何百もある医薬品のなか

で選ばれた1aにランクされた数少ない3品目のひとつが解決されなかったわけです。そして、私の研究班でも石崎高志先生がこれを分担研究課題として取り組んでいただき、これは十分に文献的な資料だけで承認してよいのではという結論になりました。しかも、平成11年2月1日付けの研第4号、医薬審第104号という二課長連名の通達に則って最初に解決されると日本中の小児科医が思っていた適応外使用医薬品が、治験を実施するというかたちでしか承認できないということであれば、今後、この通達に則った適応外使用医薬品の問題解決はいっさい不可能であると(心の中では絶叫しながら)訴えたのです。その結果ようやく解決に向けて積極的に歩み出していただけなのです。

中村 行政では手続きが非常に大事で、現時点でのルールに合わない点があると先に進まないというところがあります。希釈製剤をメーカーに作ってもらい、それが承認されていないのに臨床試験に用いようとしたことが現行のルールに反したのですね。

大西 いや、とにかく世界中で汎用されている未熟児の無呼吸発作に対するテオフィリン療法が、日本では適応外使用になっている異常な事態を早急に解決してくださいとお願いしたわけです。10倍希釈が新薬かどうかという議論は、次の段階であろうと考えています。まず適応承認をしていただき、次に剤形変更のかたちで解決していただきたいのです。それでは、ということで、製薬企業がチームを組織して取り組んでくださるということになりました。

田中 テオフィリンの経がある意味では導火線になったというか、発火点になったというのは象徴的な状態だと思います。本当に未熟児では困りましたから。

大西 あれほど不幸なことはありませんでした。今後は2度とあのような悲劇が繰り返されないように薬事法が的確に改正され、幾多の難関を乗り越えて承認にたどりついた小児用医薬品の薬価を、成人とは別に十分に配慮した基準で設定されることを切望しております。

ジアゾキサイドの問題

田中 ジアゾキサイドの問題に触れておきたいと思います。ジアゾキサイドは新生児の低血糖症、新生児に限らず低血糖症に対する唯一の薬と言ってもよい薬なのですが、この薬は海外でも39カ国で承認されています。日本では20年前に申請された段階で、前臨床試験の不備を指摘されて、その時点で取り下げたという経緯があります。



中村 秀文氏

行政では手続きが
非常に大事で、
ルールに合わない
点があると先に
進みません

しかしながら、患者さんはいつの時点でも必ず存在しているので、製造しているメーカーは、無償提供してくれています。以前はジアゾキサイド研究会の大阪市大の一色玄教授を通じて全部無償提供してもらっていましたが、現在は私の個人輸入というかたちで無償提供が継続しています。新生児・乳児の低血糖症は重篤で、適切な治療ができないと死に至らなくても重度の知能障害を残します。小児にとってはかなり重篤な疾患であるにもかかわらず、この薬の適応が認められていません。小児内分泌学会でもpriority listの1番に取りあげて検討してもらっていたところ、要望書を出すこ

とになりました。それで提出してみたら、20年前に前臨床試験の不備のために引き下げたという経緯から、承認できないという話になってしまったのです。

大西 埃を被っていた古い申請書類によって水泡に帰したと聞きましたが……。

田中 そうなのです。そのデータはすでに1回不備が指摘されており、その点がクリアされていないのなら認められないということでした。しかし、いままら前臨床試験を行うのは無駄なことです。すでに20年患者さんに投与しているという事実から、学会が中心になって、患者さんのデータを集めて71例集まりました。それでもう一度相談に行き、中村先生にも同席していただいたのですが、今度は前臨床試験のことはあまり問題にされず、きちんと orphan なりで申請してくださいという話