

第一回ライフイノベーション戦略協議懇談会
平成25年1月17日(木)13時-15時
中央合同庁舎第4号館 共用 1208 特別会議室

小児医療における医療機器 及び薬物治療の現状と課題

国立成育医療研究センター
臨床研究センター治験推進室長

中村秀文

Therapeutic orphan と off-label use

- Therapeutic Orphan (治療上の見捨てられた孤児)
 - 添付文書に小児についての効能・効果、用法・用量、安全性などの記載が充分にない薬が多い(7割以上)
 - 安全性が確立されていない:約40%、禁忌:約3%
 - 保険で切られる可能性のある医薬品が約30%
 - 多くの薬について標準化され、安定性、吸収率等を評価された製剤がない
- Off-label use (適応外使用):にもかかわらず薬は投与されている。

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

又は

- 承認を受けている用法・用量以外を用いた使用

一般的にいうところの 「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
- 小児等における「安全性が確立していない」(小児頻用医薬品の約4割程度)、あるいは用量が曖昧
- 適応外使用以前の問題
 - 院内合成
 - 試薬の転用
 - 個人輸入医薬品(厚労省の言うところの「未承認薬」)
- 剤形変更(例: 静注製剤を経口投与、座薬の調整)

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

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、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 : 16歳以下小児の処方箋の全例調査

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	

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	リオレサール錠	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

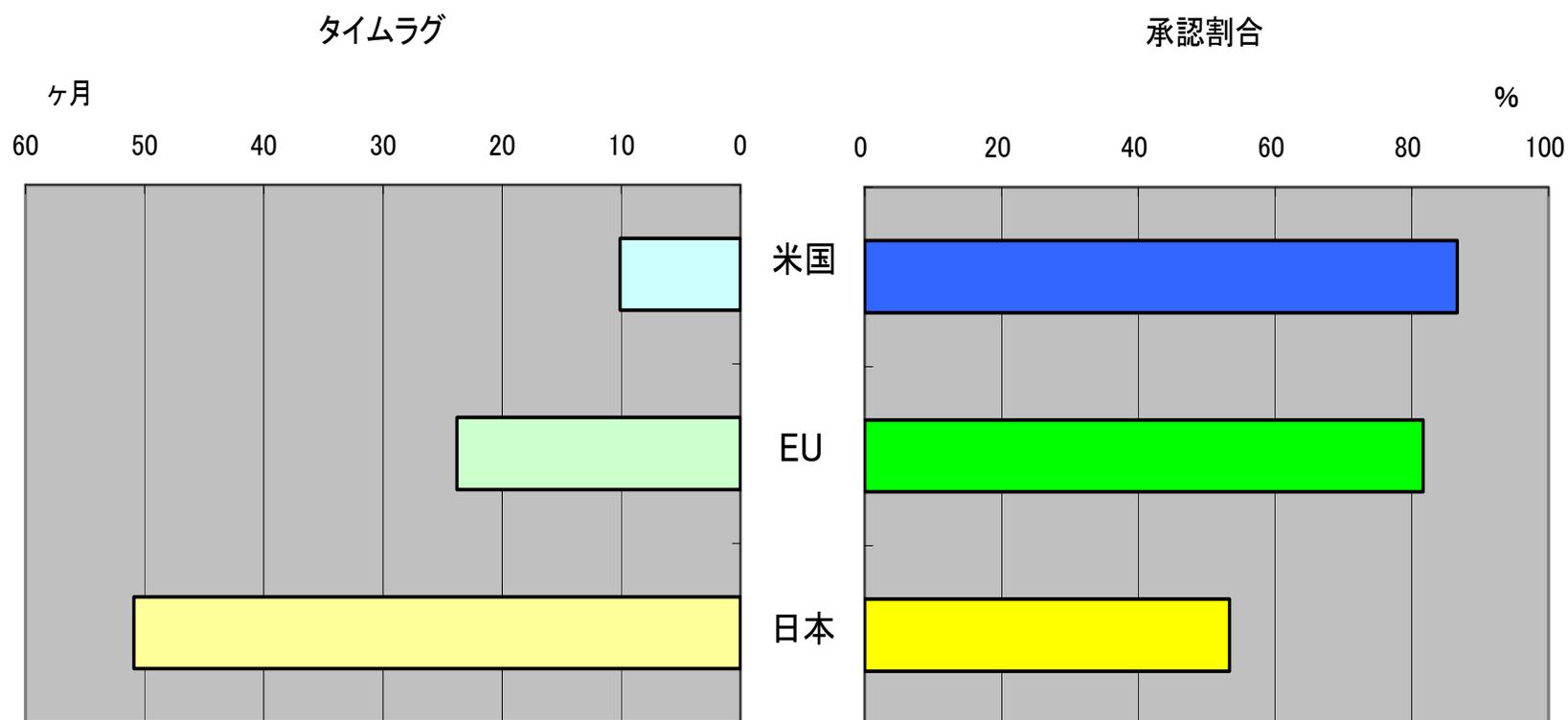
平成17年度

剤形変更後の対応

- 病院(33施設)及び各病院近隣の調剤薬局(114施設)を対象に、剤形変更後の対応について調査した(平成19年度)
- 吸湿に注意を要する医薬品(エルカルチン、レニベース等)
 - － 病院: 特になし(56%)、処方日数制限(9%)
 - － 薬局: 保管方法を説明(34%)、乾燥剤入りビニール袋で与薬(32%)
- 遮光に注意を要する医薬品(ワーファリン、インデラル等)
 - － 病院: 特になし(62%)、遮光袋で与薬(11%)
 - － 薬局: 遮光保管を説明(43%)、特になし(28%)

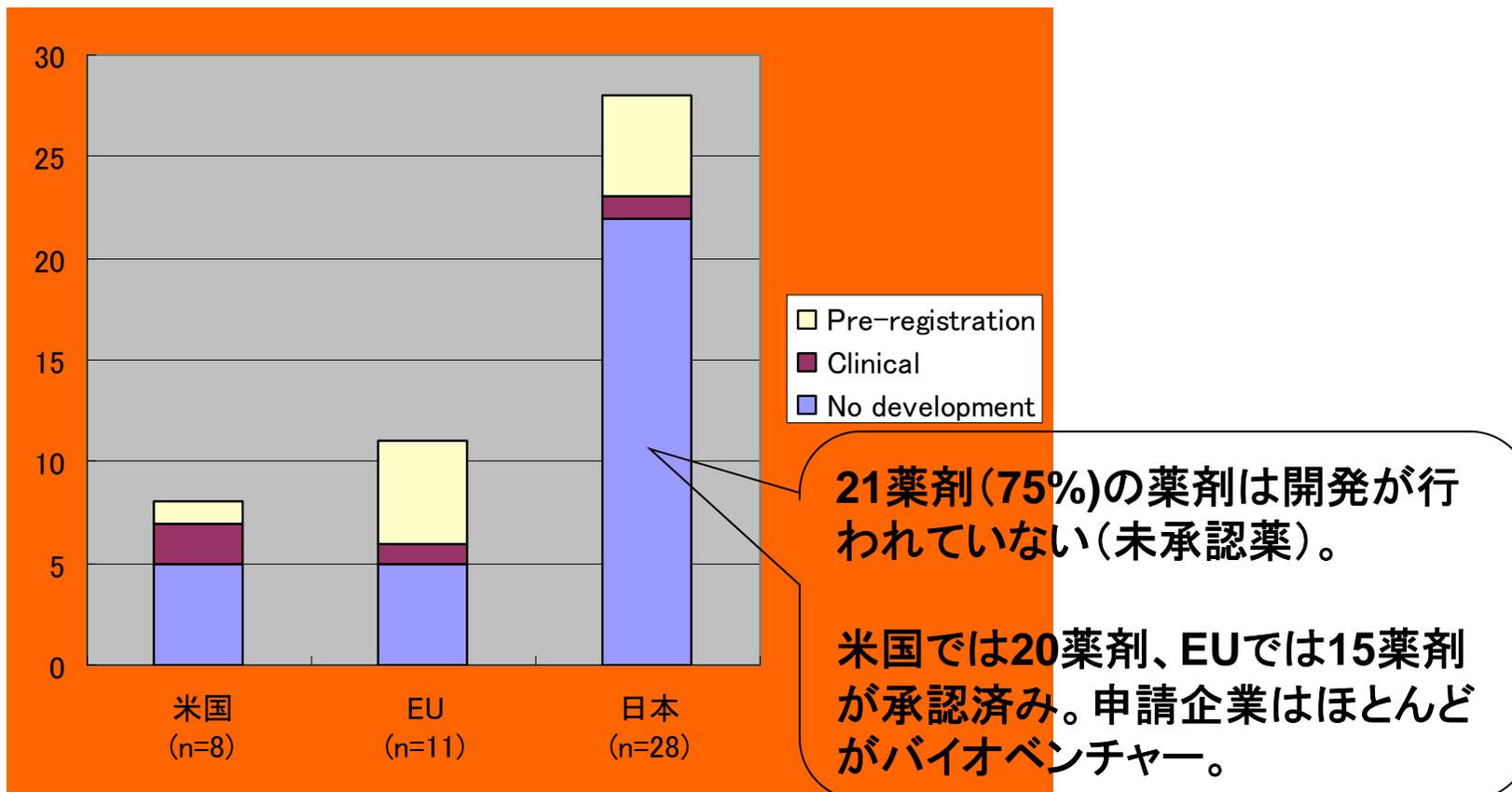
小児医薬品にはオーファンドラッグが多い

ーオーファンドラッグ(60薬剤)承認状況の日米欧比較ー



© Tsuji K, Tsutani K, 2006

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

何故、国際共同開発に 参加できないか

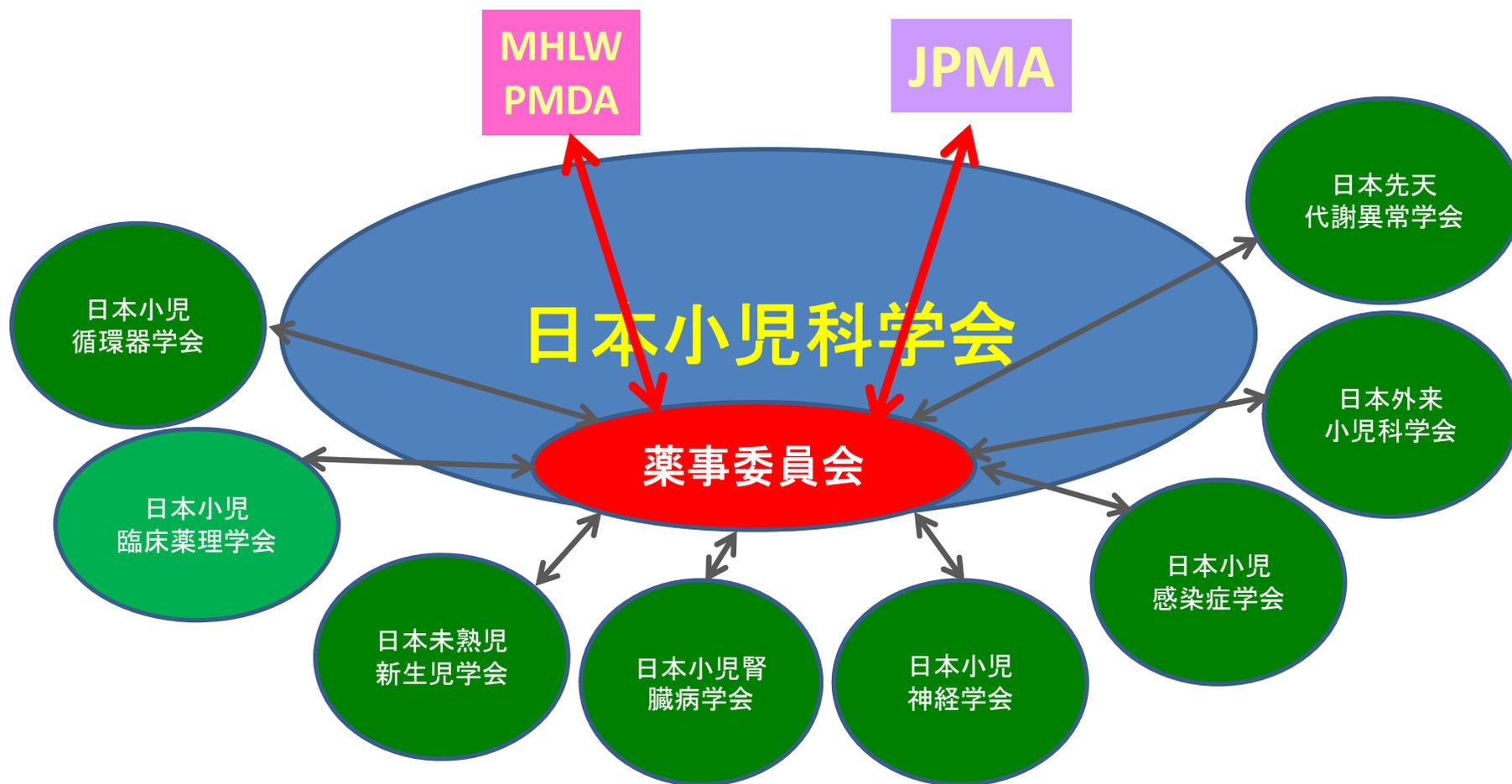
- もともと成人でドラッグラグがある
 - 海外で小児治験スタート時点に、我が国では成人の治験中
- 企業へのインセンティブが少ない
 - 開発に興味を持つ企業が少ない
 - ベンチャー企業支援策が脆弱
- 開発スピードが遅い 開発費用の増大
 - ノウハウの不足
 - やれる施設が少ない

迅速に小児臨床試験・治験をすすめるためには
治験推進策(法律)とインフラ強化が必須

日本小児科学会薬事委員会 アクションプラン

- 適応外使用解決と小児治験推進を学会のミッションのひとつとし各方面に働きかける
- 適応外使用医薬品全体の類型分け、優先順位付けとそれぞれの解決策を模索
- 試薬、化学合成医薬品、剤形変更、輸入医薬品の問題解決の枠組みづくり
- 小児治験の体制整備への働きかけ
 - 医師主導治験への積極的取り組み
- 製薬企業へのインセンティブや小児治験要請権(義務化)の法令化についての働きかけ
- 市販後調査・使用実態調査を活用した情報収集の枠組みづくり
- 妊娠及び授乳中の医薬品投与の安全性情報充実に向けての活動
- 一般社会への啓発

日本小児科学会 薬事委員会



日本小児科学会関連21分科会 & 外科系学会

平成21年6月18日～8月17日 未承認薬・適応外薬の意見募集

- 多くの学会から600を超える意見が提出された
 - 日本小児科学会及び関連学会は、薬事委員会からの依頼を受け、積極的に意見を提出

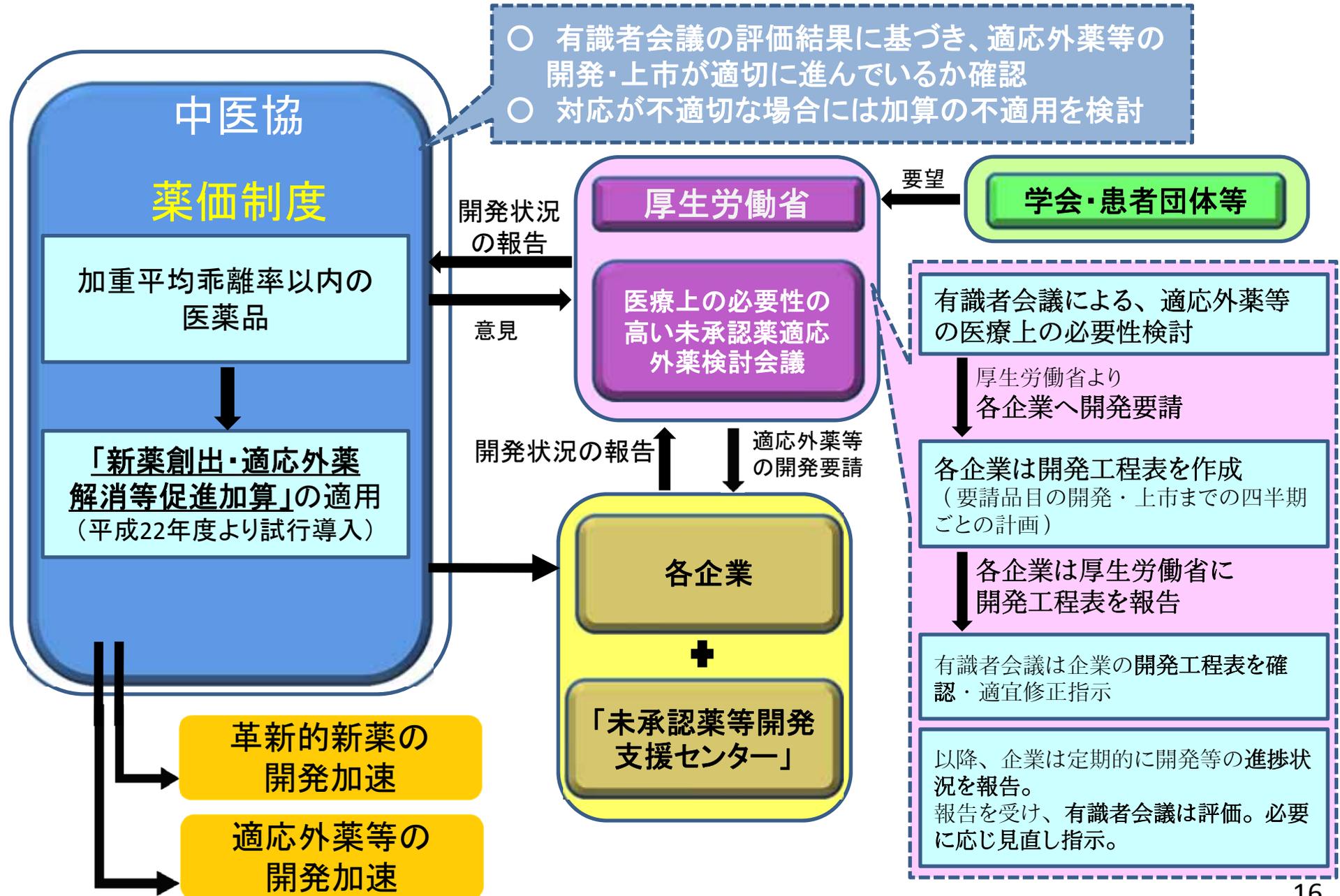
- 内容の重複を整理すると約376件

- かなりの数が小児科もしくはは癌領域！

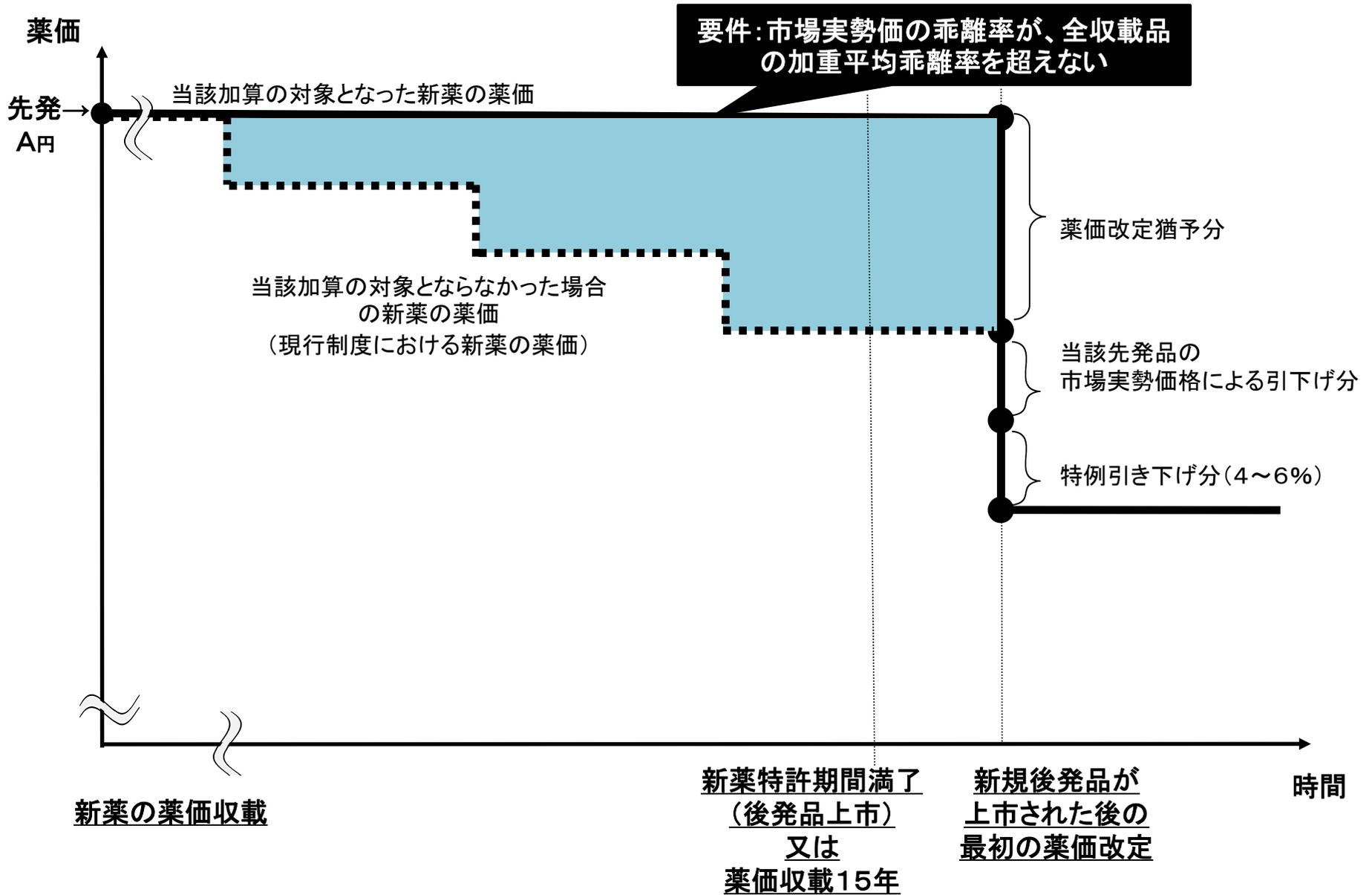
第2回要望（平成23年8月2日～9月30日に募集）

- 290品目の要望、うち小児関係約80品目

新制度導入による適応外薬等の開発促進スキーム



新薬創出・適応外薬解消等促進加算の対象となる新薬の薬価算定の例



欧米では、小児治験が進んでいる

いずれも成人の開発過程で小児開発が検討される

- 米国
 - Best Pharmaceuticals for Children Act (インセンティブ: 特許期間延長あるいはデータプロテクション)
 - Pediatric Research Equity Act (小児治験の義務化)
 - 2012年にさらに一つの法律 (FDAAA) として更新
- EU
 - 米国類似の法令 (Regulation (EC) No. 1901/2006) が 2007年1月26日発効
 - 成人の第 相試験終了後に、開発計画の提出

**「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」
のスキームなどを活用して、**

**成人におけるもしくは欧米での開発過程で、小児医薬品
開発を開始させるスキームを作ることができないか**

The EU 'Paediatric Regulation'

	履行義務	インセンティブ*	
新規医薬品	義務 PIP もしくは免除	6か月の特許期間延長	Necessary for validation of MAA
承認された、特許期間中の医薬品	義務 PIP もしくは免除	6か月の特許期間延長	新規適応、新投与経路、新剤形の場合 Necessary for validation
希少疾病用医薬品	PIP もしくは免除	2年間の市場独占権	希少疾病の通常の市場独占機関10年に加えて
特許切れの医薬品	自発的 PIP	10年間のデータプロテクション	ECの予算補助 Paediatric Use MA (PUMA)

*PIPに指示された通りに治験が実施された場合