

「法令」の構造

- 法律** 立法機関である国会が制定
薬事法、医師法、国民健康保険法…
- 命令** 行政機関が制定
政令(内閣)・薬事法施行令、薬事法関係手数料令
省令(各省の大臣)・薬事法施行規則、
改正GCP
告示(各省の大臣が所掌業務について公示する)
訓令・通達(通知)(行政機関が所掌事務に関して諸機
関や職員に、法令の解釈や運用方針等を示す)

GCP評価の精神

「・・・被験者の人権、安全及び福祉の保護のもとに、治験の科学的な質と成績の信頼性を確保することを目的としたものである。」(薬審第455号、薬安第68号、平成9年5月29日)

- ⇒ 被験者の安全確保
- ⇒ 治験の質と成績の信頼性確保

新GCPがもたらしたものの

1. 治験の科学性・倫理性の確立
エビデンスの収集
患者様の人権と安全 **質**
2. 治験の煩わしさ
治験離れ
治験嫌い
3. 治験の時間的遅れ
国内から海外へ

臨床研究の倫理

優れた臨床研究とは

Feasible	実行可能
Interesting	興味深い
Novel	斬新
Ethical	倫理的
Relevant	有意義

FINER

非倫理的臨床研究

- ナチスドイツの人体実験**
マスタードガス、低体温実験
⇒ Nuremberg Code (ニュルンベルグ綱領)
被験者の同意
- タスキギー事件**
梅毒の自然経過観察
⇒ Belmont Report (ベルモントレポート)
人格尊重、善行、正義の3原則
- ヘルシンキ宣言

ヘルシンキ宣言

(World Medical Association)

医師倫理のバイブル

- ①倫理的配慮のもと、科学的に適正な試験計画書(プロトコル)作成と遵守
- ②第三者的委員会による試験計画書および同意説明文書の承認
- ③文書によるインフォームド・コンセントの取得(文書同意)

倫理委員会、治験審査委員会(IRB)

医療統計学

インフォメーションからインフォーマティクス

3つのうと (マーク・トゥェイン)

いわゆる嘘

知っていながら黙っている嘘

統計学

医療統計学

検定法

平均、分散、標準偏差

相関係数

95%信頼区間

フロペンシティ・スコア

等々

よく勉強してください!

医療人として求められること

統計学の熟知

数字の意味

患者さんの心

数字で表される

数字で表されない

本当の意味でのEBMの実践

最後に

本日配布したテキスト

4年生で使用します

5年生の臨床実習で使用します

卒後研修で使用できます

臨床医に不可欠なものです

ご活用ください!

資料1-3

4回生小児科学講義 2006. 10. 18. 25

小児の薬物療法 Medical treatment

小児科・治験管理センター
中川雅生

この講義でのテーマ

- 1) 薬物治療
薬剤の選択
薬物動態
効能・効果
用法・用量
副作用
- 2) 小児用医薬品の開発

I. 薬物治療

小児の病気

- 大人の病気と違う？
- 小児に特有の疾患
- 表現の仕方の違い
- くすりはきらい
- 注射はもったきらい
- 回復ははやい
- 悪くなるのはもったきらい
- 親は待てない
- こどもはもった待てない

小児の治療

- クスリ（内服薬）
- 剤型の問題（年齢により異なる）
- 適応外使用
- 注射
- 静脈内が主、筋肉内は避ける
- 気持ちのサポート
- 手術
- 予防

薬剤の選択

- 有効かつ安全 エビデンス
- 剤型
- 年齢により異なる
- シロップ、粉末（散、ドライシロップ）、錠剤
- 投与方法
- 経口
- 非経口（注射、直腸、吸入、点鼻、経皮等）
- 相互作用

薬剤の選択

年齢と剤型

基本的に経口

乳児・幼児 シロップ、粉末

学童以上 粉末（可能なら錠剤）

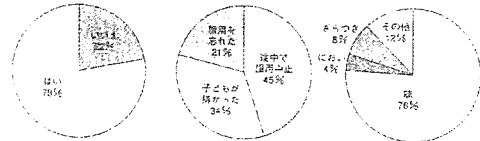
服薬のしやすさ

なめるなよ！ なめてみろ！

経口不可、吸収されない場合

非経口

服薬コンプライアンス



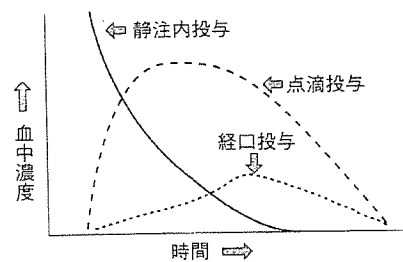
① 下地経路（皮下注射）「処方されたお薬（抗がん剤）を上手に服用する方が多くあります。処方されたお薬の用法を守って服用してください。」
 ② 点滴（点滴注射）も、お薬を上手に服用する方が多くあります。処方されたお薬の用法を守って服用してください。
 ③ 子どもの服薬が難しい場合は、お薬の用法を守って服用してください。

図1 小児の抗がん剤服用法の調査（保護者からの回答）
 小児がんセンター（がん治療センター）
 調査期間：2004.6.1～2004.8.31 回答：75名

経口か？注射か？

	利点	欠点
静脈注射	确实 高血中濃度	血管確保(痛い！)
点滴注射	确实 自由な血中濃度	血管確保 (痛い) 長時間固定辛い！
経口	簡単 家庭で治療	低血中濃度 不确实

投与経路による薬物血中濃度



投与経路別血中濃度

薬剤の選択

薬物相互作用

CYP3A4（チトクロームP450）代謝

マクロライド、Ca拮抗薬、HIV治療薬

抗アレルギー薬、等々 QTc延長

グレープフルーツジュース

利尿薬とジギタリス

フロセミド（低カリウム） ジギタリス中毒

スピロラクトン（高カリウム）併用

シロップ

化学反応による沈殿

薬剤の選択

医療用医薬品

医師の処方箋

保険適応

診察費、検査費、処方代

一般用医薬品（OTC:over the counter）

保険適応外

薬剤師と相談

薬物動態

おとなの小型ではない

解剖学的未熟性

脂肪量 体内分布

生理学・生化学的機能の未熟性

消化機能 吸収

肝機能 代謝・排泄

腎機能 排泄

細胞外液量 血漿中濃度

薬物動態

ADME

吸収 (*Absorption*)

分布 (*Distribution*)

代謝 (*Metabolism*)

排泄 (*Excretion*)

臓器の成熟度と体の組成により異なる

薬物動態

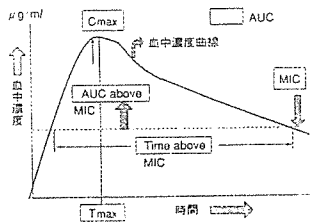


図4 薬物動態の指標
MIC: 最小有効阻止濃度, Cmax: 最高血中濃度
Tmax: Cmaxに達する時間, T1/2: 血中半減期
AUC (area under the curve): 血中濃度曲線下面積
AUC above MIC: MICをこえるAUC, time above MIC: MIC以上の持続時間

薬物動態

吸収 (消化管)

新生児・乳児では成人より遅い (総量は同じ)

最高血中濃度到達時間が遅れる

* 経皮吸収は新生児・乳児の方が成人より良好

体内分布

小児では脂肪量が少なく細胞外液量が多い

水溶性薬物分布容積/Kgは成人より大きい

新生児・乳児では蛋白結合率が低い

遊離成分が多い

薬物動態

代謝

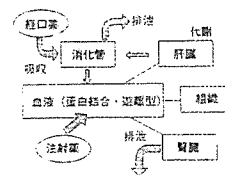
新生児・乳児では肝臓での代謝が遅い

排泄

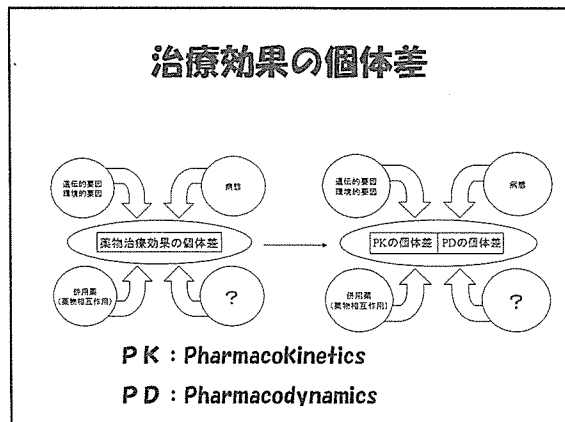
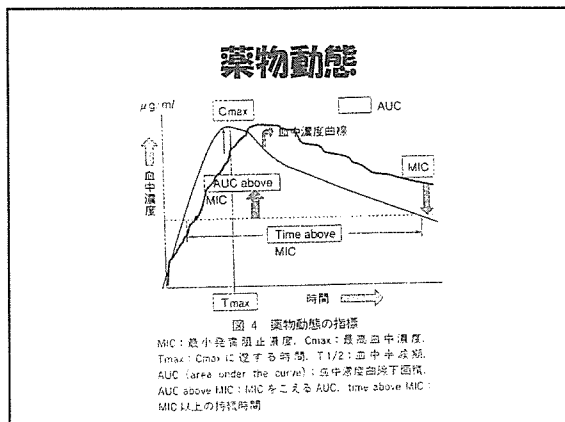
新生児・乳児ではグルクロン酸抱合が未熟
肝臓からの排泄が遅れる

新生児・乳児では糸球体ろ過速度が低い
排泄時間が遅れる

新生児の薬物代謝の特性



新生児の特性
- 細胞外液の割合が大きい
- 胎盤血流量が少ない
- 腎臓の未熟
- 糸球体ろ過速度が低い
- 遊離する非結合成分が少ない
- 原形薬排泄が遅い
- 肝臓の酵素システムの不足あるいは不成熟



薬剤の効能・効果

添付文書
効能・効果
主成分、理学特性、薬物動態、毒性、
安全性、副作用 等々
エビデンスに基づき記載
↑
臨床試験 (治験)

医療用医薬品添付文書

作成または改訂年月日
日本標準品分類番号等
薬効分類名、規制区分、名称
警告、禁忌
組成・性状
効能・効果
用法・用量
使用上の注意 (副作用、妊婦、産婦、授乳婦等への投与、小児等への投与)
薬物動態、臨床試験、薬効薬理、有効成分に関する理化学的知見
取り扱い上の注意
承認条件
包装、主要文献及び文献請求先、製造業者または輸入業者の氏名又は名称、住所

- ### 使用上の注意 1
- 1.警告
 - 2.禁忌/原則禁忌
 - (1) 禁忌 (次の患者には投与しないこと)
 - (2) 原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)
 - 3.効能又は効果に関連する使用上の注意
 - 4.用法及び用量に関連する使用上の注意
 - 5.慎重投与

- ### 使用上の注意 2
- 6.重要な基本的注意
 - 7.相互作用
 - (1) 併用禁忌 (併用しないこと)
 - (2) 併用注意 (併用に注意すること)
 - 8.副作用
 - (1) 重大な副作用
 - (2) 重大な副作用 (類薬)
 - (3) その他の副作用
 - 9.高齢者への投与

使用上の注意 3

- 10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与
- 11.小児等への投与
- 12.臨床検査結果に及ぼす影響
- 13.過量投与
- 14.適用上の注意
- 15.その他の注意

薬剤の効能・効果

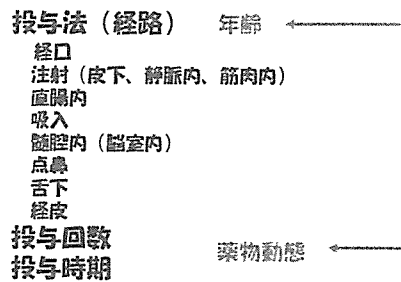
「小児における安全性は確立されていない」
 「小児の使用経験がない」

成人を対象にした治験でのデータのみで承認
 小児を対象にした治験は実施されていない

小児では未承認

これを使用すると適応外使用

薬剤の用法



小児の薬用量

有効濃度

薬物の効果が現れる体内での濃度
 ADMEの影響

年齢・発達による変化



体重・体表面積で換算

小児の薬用量

年齢

Youngの式

$\left\{ \frac{\text{小児の年齢}}{\text{小児の年齢} + 12} \right\} \times \text{成人量}$

Augusbergerの式

$\left\{ \frac{\text{小児の年齢} \times 4 + 20}{100} \right\} \times \text{成人量}$

薬物療法

YoungやAugsbergerより体表面積か体重

小児薬用量 (Clarkの式)

$= \left(\frac{\text{小児の体重}}{\text{成人の標準体重}} \right) \times \text{成人量}$

von HarnackKの換算表（対表面積で換算）

3か月	0.5歳	1歳	3歳	7.5歳	12歳	成人
1/6	1/5	1/4	1/3	1/2	2/3	1

相互作用

併用禁忌/併用注意

薬剤名や薬効群名、相互作用の内容（臨床症状、措置方法、機序、危険因子等）が簡潔に記載

相互作用

薬物では以下を検討するすることになっているので、これらに注意する

(1) 薬物動態学的相互作用 (Pharmacokinetic drug interaction)

ADME

(2) 薬力学的相互作用 (Pharmacodynamic drug interaction)

- 1) 相加的作用
- 2) 相乗的作用
- 3) 拮抗作用

このあたりは、臨床薬理学的にも重要なことであり、十分な理解が必要
です

副作用

重大な副作用

- 1) 特に注意を要するもの
- 2) まれに (0.1%未満)、ときに (5%以下)
- 3) 副作用の発現機序、発生までの期間、具体的防止策、処置方法等
- 4) 初期症状 (臨床検査値の異常を含む)
- 5) 海外のみで知られている重大な副作用は、原則として国内の副作用に準ずる
- 6) 類薬の重大な副作用は必要に応じて

副作用

有害事象と副作用の
定義はたいへん重要

- 有害事象 (Adverse Event (or Experience))
医薬品が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状、又は病気のこと
当該医薬品との因果関係の有無は問わない
- 副作用 (Adverse Drug Reaction)
病気の予防、診断もしくは治療、又は生理機能を変える目的で投与された医薬品に対する反応のうち、有害で意図しないもの。有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できない

副作用

副作用とは何か？

Side effectは、期待する効果とは異なる反応
薬事法で言う副作用は薬物有害反応のこと
ICH E2Aでは、古い用語とされる副作用は通常はネガティブな効果を指すが、ポジティブ (好ましい) な効果も指すことがある。この言葉は今後は用いないことを推奨する。特にAEやARと同義語とすべきではない

副作用

薬物の作用のうち

治療効果以外の作用

生体に対して不都合なもの

消化器症状 悪心、嘔吐、下痢

アレルギー反応 薬疹、気管支喘息

肝機能障害・腎機能障害

神経症状 けいれん

アナフィラキシー、Stevens-Johnson syndrome (SJS)

副作用

アスピリン	ライ症候群、肝機能障害
インドメタシン	出血性大腸炎、壊死性腸炎
リン酸コチン	便秘、呼吸抑制
テオフィリン	けいれん、胃腸障害
フェニトイン	SJS、SLE様症状
ジギタリス	不整脈、消化器症状
スピロラクトン	高カリウム血症
フロセミド	電解質異常
テトラサイクリン	歯牙着色、エナメル形成不全
クロラムフェニコール	再生不良性貧血、gray baby syndrome
アミグリコシド	第8脳神経障害
マクロライド	QT延長、大腸炎
副腎皮質ステロイド	易感染性、潰瘍、白内障、糖尿病、副腎不全

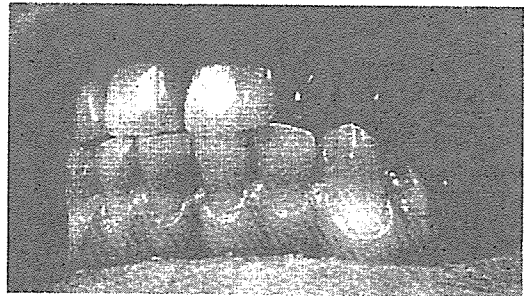
Stevens-Johnson症候群



全身性エリテマトーデス



テトラサイクリンによる歯牙黄染



フォコメリア



II. 小児用医薬品の開発

医薬品の承認審査
 保険診療と医薬品
 治験とGCP
 オフラベルの医薬品
 RCT
 小児用医薬品開発に向けた取り組み

医学教育の盲点

医薬品

医療用医薬品、一般用医薬品

開発の過程

承認

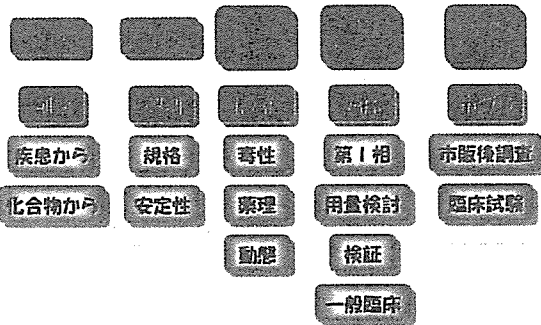
臨床研究

治験

生物統計

講義 聴きました？

医薬品の開発



医薬品の承認とは？

薬事法

申請 → 承認
 製造（輸入）を行う者 厚生労働大臣
 （製薬企業）

承認を受けない医薬品を製造又は輸入 → 違法 → 処罰

承認を受けない医薬品を使用（医師や患者） → 縛られない

医薬品の承認と承認審査

医薬品の承認

厚生労働大臣

医薬品の承認審査

厚生労働省医薬食品局審査管理課

医薬品医療機器総合機構（独立行政法人）

審査報告書の提出

医薬品安全性確保の歴史

- 昭和36年 サリドマイド事件（フォコメリア）
⇒ 催奇形性試験
- 昭和46年 スモン訴訟（キノホルムによる神経障害）
⇒ 薬事法改正
- 平成元年 AIDS訴訟 ⇒ GCPの実施
- 平成5年 ソリアジン事件（抗がん剤併用による副作用）
↓
- 平成9年 新GCP施行と医薬品医療機器審査センター設置

フォコメリア



厚生労働省

医薬食品局

総務課

審査管理課

安全対策課

医薬品等の製造業の許可、製造の承認

医薬品等の安全性に関する情報の収集
評価・提供、病院における安全管理

監視指導・麻薬対策課

血液対策課

医薬品の承認審査

何を承認するか

薬事法14条第2項 医薬品の承認は、
申請された医薬品の
名称、成分、分量、用法、用量、効能、効果、
副作用等
を審査して行う。

医薬品の承認審査

何を審査するか

薬事法14条第3項 治験のデータ
申請者は申請書に資料を添付して申請

薬事法14条第5項
審査においては申請内容と添付資料に基づき、
その医薬品の品質、有効性及び安全性に關する調査を行う。

承認審査の対象となる医薬品

医療用医薬品	臨床データ
新薬	要
後発品	不要
一般用医薬品 (OTC : over the counter)	
(漢方、一部化粧品を含む)	

新薬の承認審査

申請者が科学的データ(資料)を提出
審査側が資料の信頼性をチェック
審査側が資料の内容を評価(独自調査)

承認拒否に該当しないか?

申請内容は妥当か?

使用上の注意は妥当か?

承認に条件は必要か?

承認後4~10年後に再審査

誰が審査するのか？

チーム審査

医師(2-4名) 臨床試験
薬剤師(4-6名) 理化学、薬理、薬物動態試験
獣医師(2名) 毒性試験
生物統計家(1名) 薬理、毒性、臨床試験

必要に応じ外部専門家と協議（専門協議）

審査の最終目的

有効性と安全性の分析



適切な使用法の設定

対象患者の選定 …… 効能・効果

使い方 …………… 用法・用量

注意事項 …………… 使用上の注意

必要な情報を 医師 と 患者 に伝える

医療用医薬品添付文書

作成または改訂年月日
日本標準商品分類番号等
薬効分類名、規制区分、名称
製剤 剤形
組成・性状
効能・効果
用法・用量
使用上の注意（副作用、妊婦、産婦、授乳婦等への投与、小児等への投与）
薬物動態、臨床試験、薬効薬理、有効成分に関する理化学的知見
取り扱い上の注意
承認条件
包装、主要文献及び文献請求先、製造業者または輸入業者の氏名又は名称、住所

医療制度

1) 医療を供給する側に関する法律

医療法、医師法、歯科医師法、薬剤師法、薬事法…

2) 医療を受益する側に関する法律

健康保険法、国民健康保険法*、老人保健法…

*昭和13年に制定

保険診療での使用医薬品

厚生労働大臣の定める医薬品（薬価基準収載医薬品）のみ

例外

- ①薬事法第2条第7項に規定する治験に係る診療
- ②厚生労働大臣が定める場合

承認と薬価基準収載

医薬品の承認 × 薬価基準収載

シルテナフィル（バイアグラ）

薬価基準に収載されても製造されない医薬品が存在！！

アズネカット

小児加算の適用

(2006. 4)

ニューキ/ロン系抗菌剤点眼液

小児・新生児を対象とした試験

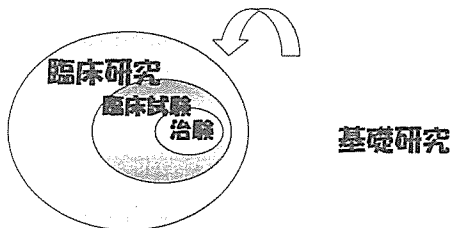
- ① レボフロキサシン比較試験 (RCT)
7歳以上
- ② 小児試験 (オープン)
新生児含む80例

類似薬効比較方式 + 小児加算 (5%)

治験・・・

医薬品等の承認申請のため
を
目的に行われる臨床試験

トランスレーショナルリサーチ



基礎研究

治験が必要な理由

新薬の開発

- 新しい効能・効果
- 新しい用法・用量
- 新しい投与経路 (剤形)

科学的に信頼できるエビデンスを提示
(後発品の承認には治験は不要)

治験の位置付け

- | | |
|-----|--------------|
| 被験者 | 登んで私がします |
| 担当医 | 治験は貴重な収入源・・・ |
| 企業 | 世の間の利益・・・ |

ルールが必要 ⇒ GCP

GCPとは・・・

(医薬品の臨床試験の実施の基準)

倫理的、科学的

「法令」の構造：法律から通知まで ①

立法機関である国会が制定 法律
行政機関が制定 命令

命令は政令、府・省令、告示、訓令・通達
に細分

「通達」は、実務的には「通知」と称され、
行政実務において大きな役割を果たしている

「法令」の構造：法律から通知まで ②

- ・ 法律（国会が定める）・・・薬事法
- ・ 政令（内閣が定める）・・・薬事法施行令、薬事法関係手数料令
- ・ 省令（各省の大臣が定める）・・・薬事法施行規則、改正GCP
- ・ 告示（各省の大臣がその所掌業務について公示する）
- ・ 通知（行政機関が所掌事務に関して諸機関や職員に、法令の解釈や運用方針等を示す）
- ・ 事務連絡

GCP評価の精神

「・・・
のもとに、
を確保することを目的としたものである。」（薬審第455号、
薬安第68号、平成9年5月29日）

- ⇒ 被験者の安全確保
- ⇒ 治験の質と成績の信頼性確保

治験のステップ

- 第Ⅰ相 薬物動態（健常成人男性）
忍容性、体内動態
- 第Ⅱ相
前期 探索的臨床試験
後期 用量設定
薬効と至適用量の探索
- 第Ⅲ相 検証的臨床試験
有用性の確認

むかし、むかし

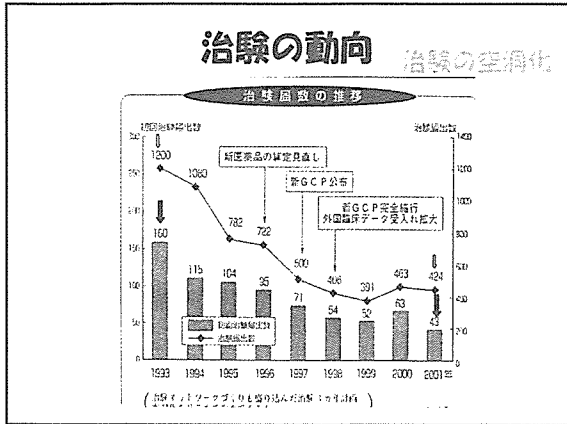
治験は大学病院の特権・・・だった

治験は医局の収入源
教授の権力と製薬企業の怪しい関係
有効性・安全性は治験担当医師の判断次第

（新）GCPで一変！

新GCPがもたらしたもの

1. 治験の科学性・倫理性の確立
エビデンスの収集 質
患者様の人権と安全
2. 治験の煩わしさ
治験離れ
治験嫌い
3. 治験の時間的遅れ
国内から海外へ



薬物治療

大前提
薬物治療を適正に行うには治験/臨床試験は不可欠である。

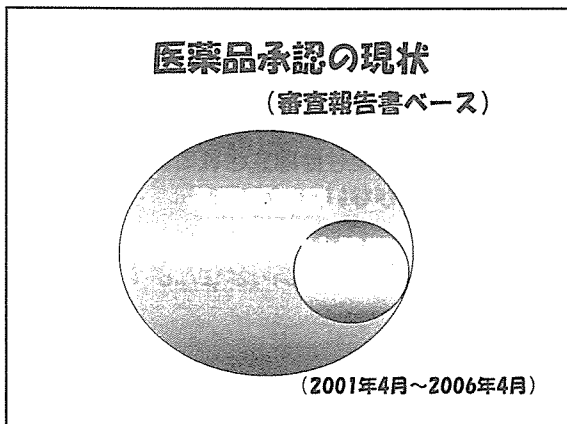
現実
国内で小児を対象とした治験/臨床試験は困難である。

未承認薬とは？

添付文書に必要な効能・効果、用法・用量の記載がない医薬品
これを使えば **エビデンスがない！！**
適応外使用 (Off-label use)

小児とがん

小児領域とがん領域で未承認薬が多い
適応外使用を余儀なくされている



Therapeutic orphan

(Shirkey HC, 1968)

小児における投与量、有効性、安全性について十分なデータがないため、添付文書に小児への用法、用量、安全性などの記載がない

Orphan drug

||
希少疾病用医薬品

年間5万人以下の患者数し
か発症しない疾病の治療薬

Therapeutic orphan である理由

製薬企業

小児特有の治験の難しさ
採算性の問題

医療側（医師）

治験に対する認識不足

適応外使用の認識不足

社会（患者）

健康保険で十分な医療が受けられる

⇒ 開発が困難

行政

笛は吹いた・・・なぜ踊らないの？

小児の治験の現状

日本

めだった活性化なし ← インセンティブがない

小児の治験の現状

米国

クリントン大統領の声明（1997）

活性化 ← 特許権延長の法令化

Best Pharmaceuticals for Children Act (2002)

Pediatric Research Equity Act of 2003

(FDAによる治験の要請権)

Off-label useの実情

- 1) 小児で使用される医薬品の6~7割
- 2) 未承認の効能・効果
- 3) 未承認の用法（剤型変更）
錠剤つぶし、脱カプセル、散剤の泥状化（懸濁化）
注射薬の経口投与、坐剤の融解使用
- 4) 実験用試薬の臨床使用
- 5) 個人輸入

未承認の効能・効果

小児への安全性は確立されていない
使用経験がない

小児への適応はありませんよ！

実験用試薬の臨床使用

Menkes-Kinky hair disease
ヒスチジン銅

Off-label use は違法か？

医師の裁量権

適応外使用 ~~×~~ 違法

事故が起これば処罰の対象となる

最高裁判決

- 平成4（オ）251、損害賠償 ← 事件番号と事件名
- 平成8年1月23日、最高裁判所第三小法廷
- 原審名古屋高裁、平成3年10月31日
- 医薬品の添付文書（能書）に記載された使用上の注意事項と医師の注意義務 ← 判決事項
- 医師が医薬品を使用するに当たって、添付文書（能書）に記載された使用上の注意事項に従わず、それによって医療事故が発生した場合には、これに従わなかったことにつき特段の合理的理由がない限り、当該医師の過失が推定される ← 裁判要旨

ことのアラまし

- 1974年9月、7歳の男児がペルカミンSを使用した腰痛麻酔下に虫垂切除術を受けた。麻酔薬の添付文書には、麻酔薬を注入後に1回、注入後は10～15分までの間は2分間隔で血圧を測定すべきと記載されていたが、執刀医は看護師に5分毎の血圧測定を指示していた
- 執刀医が虫垂根部をペアン鉗子で牽引した時点で男児が悪心を訴えた。ほぼ同時に脈拍の異常、血圧の低下、自発呼吸の減少を認めた。救急蘇生措置を行ったが、3分後心停止。蘇生を続けた結果、拍動が戻り、自発呼吸も徐々に回復したが、意識は戻らなかった。後遺症としての重度の脳機能低下症が残った
- 血圧測定について、5分間隔が当時の一般開業医の常識であるから過失にならないと判断され、手術担当医の過失が否定されていた。だが上告審は、添付文書のとおり2分間隔で血圧測定しなかったのは医師の過失であるとされた

これより前に

- 東京高裁平成5年4月30日判決で、・・・したがって、能書にある事項を患者の状態にあわせて判断して使用するならば、医師の注意義務を尽くしたことになる。但し、能書記載事項が当時の医学・医療水準以下の内容になっていた場合には、医師は能書に従ったからという理由のみでは免責されない・・・とする内容がありました

これらから読み取れることは

- 最高裁は、多くの医師がやっている平均的なものが医療水準ではなく、医療慣行に従っていれば責任は問われないというものではない
- 専門家としての相應の能力を備えた医師が研鑽義務を尽くし、到達できる水準が医療水準である

小児用医薬品開発に関する 治験相談件数

(1997年4月～2001年8月)



相談内容の内訳 (疾患別)

- アトピー皮膚炎
- アレルギー性鼻炎
- 喘息 (11件)
- ウイルス感染 (14件)
- 細菌感染 (6件)
- その他 (12件)
 - 成長ホルモン分泌不全
 - 小児リウマチ
 - ADHD
 - てんかん
 - 尋常性ざ瘡
 - 誤嚥
 - 痙攣緩和

循環器・腎疾患、悪性腫瘍

1) 患者数が少ない

⇒ 不採算

2) 適応外使用されている

⇒ 現場まかせ

大前提

薬物治療を適正に行うには治験/臨床試験は不可欠である。

現実

国内で小児を対象とした治験/臨床試験は困難である。

適応外使用の問題は解決されないのか？

Randomized Controlled Trial (無作為化比較試験)

RCT : randomized controlled trial

無作為二重盲検法

信頼性のある「エビデンス」として認められる臨床試験を行うため、試験対象の薬と対照となる介入の間で比較対照実験を行うときに使われる手法

Ex.

Case Study

心筋梗塞後の抗不整脈薬の使用の有効性評価

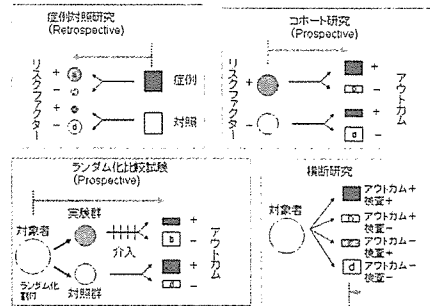
RCT: randomized controlled trial

Case Study

心筋梗塞後の抗不整脈薬の使用の有効性評価

心筋梗塞は急性期が過ぎてから合併する不整脈が時として致死的となるため、抗不整脈薬が有効であるという理論、予測が従来からあり、抗不整脈薬が予防的に投与されていた。どのグループの薬剤がもっとも効果的かを調べるため、無作為二重盲検法による臨床実験が行われた。しかし中間報告で最も死亡率の低いのは薬剤非投与群だった

主な研究デザインの分類



Randomized active concurrent controlled trials

アレルギー性、非アレルギー性鼻炎
 フロピオン酸フルチカゾン vs
 ベクロメタゾン

喘息

トシル酸スフラタスト vs ペミロラスト

夜尿症

テスモフレシン vs イミズラミン

etc.

適応外使用解決に向けた行政の取り組み

- 1) 適応外使用通知 (医薬審第104号)
- 2) 再審査期間中の通知 (医薬審第107号)
- 3) 厚生労働科学研究費補助金公募
 (2004年10月28日、厚生労働省大臣官房厚生科学課)
 小児への適応が未確立な医薬品に対する、安全性・有効性の確認、用法・用量の検討・確立等に関する研究
- 4) 厚生労働省未承認薬使用問題検討会議
 Orphan drug、個人輸入、がん領域
- 5) 小児薬物療法根拠情報収集事業
 5年間で100品目

適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて

- ・ 有効性・安全性が医学薬学上公知の事案である場合
 - 新たな臨床試験の実施なく承認を取得することも可能な場合がある
 - 企業が 承認の可能性について相談
 - 企業が「一変」申請 (医薬審第104号)

医学薬学上の公知

(平成11年2月1日、研第4号、医薬審第104号、
 適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて)

臨床試験を新たに実施することなく、承認する道

- 1) 海外での承認と使用実績、海外での申請資料が入手可能
- 2) 海外での承認と使用実績、公表論文・総説の存在
- 3) 公的な研究事業の委託研究等による臨床試験成績の存在

エビデンス

- ・ 証拠、根拠の意味
- ・ ある治療法がある病気・怪我・症状に効果があることを示す証拠、検証結果。
- ・ 医療行為において、治療法を選択する際の根拠。

ある医学的事実に対する臨床的、学問的な証拠、裏付け

エビデンスレベルの分類

- I. システマティックレビュー／メタアナリシス
- II. 1つ以上のランダム化比較試験による
- III. 非ランダム化比較試験による
- IV. 分析疫学的研究（コホート研究、症例対照研究）
- V. 記述研究（症例報告やケースシリーズ）による
- VI. 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

より客観性の高いもの！

EBM (Evidence-based Medicine) (Wikipedia)

エビデンスに基づく医療

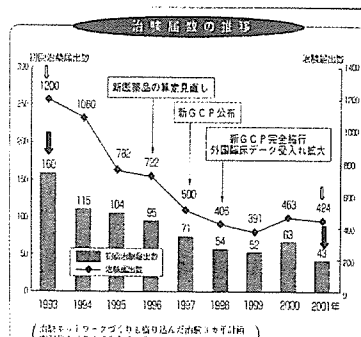
医療行為における治療法を選択などにあたっては、理論や経験や権威者の判断ではなく、確固とした疫学的証拠に基づき、科学的に最良の判断をすべきであるという考え方。

中国語：循証医学、実証医学、証拠医学

医学薬学上の公知として承認

ノルフロキサシン	感染性腸炎、腸チフス、バラチフス
アセチルシステイン	アセトアミノフェン過量摂取時の解毒
ガンマグロブリン	急性期川崎病
PGE1α-CD	動脈管依存性先天性心疾患
テオフィリン、アミノフィリン	新生児無呼吸
クエン酸フェンタニル	3歳以上の小児の鎮痛
塩酸フレオマイシン、エトポシド、シスプラチン	胚細胞腫瘍 (セフトリアキソンナトリウム 淋菌感染症)
アスピリン	川崎病

治験の動向



治験の動向

治験の空洞化（国内臨床試験の減少）

治験の活性化



の導入

治験3ヵ年計画