

## 医師主導の治験

(大規模治験ネットワーク)

- 1) 医療機関（医師・歯科医師）が、企業から未承認医薬品の提供を受け臨床研究できる
- 2) 医師主導で実施した臨床試験データを承認申請資料として活用できる

## 医師主導の治験のメリット

- 1) 医療機関が、企業から未承認医薬品の提供を受け臨床研究できる
- 2) 医師主導で実施した臨床試験データを医薬品承認申請資料として活用できる

## 医師主導の治験が期待される分野

- ・ 先端医療研究
- ・ 国内未承認の海外医薬品の治験
- ・ 小児用医薬品や難病治療薬の開発

## 承認された医師主導の治験

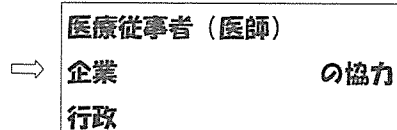
イマチニブ	c-kit, PDGFR陽性肉腫
アルガトロバン	ヘパリン起因性血小板減少
フェンタニル	小児麻酔
	小児固形腫瘍
	新生児けいれん
リューフロレリン	球脊髄性筋萎縮症
タクロリムス	多発性筋炎・皮膚筋炎合併
	間質性肺炎
	持続性心房細動
L-アルギニン	MELAS
ティーエスワン	切除不能食道がん
新型インフルエンザワクチン	

## 今後の課題

新たな治験なしで承認

1. 医学薬学上の公知
2. 小児薬物療法根拠情報収集事業

対象薬の選択と情報収集



# 資料1-4

## 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？

## 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

保険適応外

薬剤師と相談

## 薬物療法の大前提

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。

科学的なエビデンスが不足すると

未承認

## 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

## Off-label use は違法か？

医師の裁量権

適応外使用 × 違法

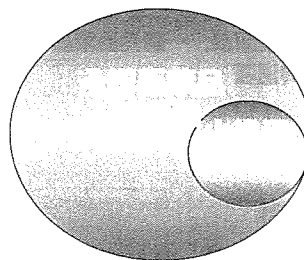
事故が起これば処罰の対象となる

## 適応外使用

(Off-label use) とは

## 医薬品承認の現状

(審査報告書ベース)



(2001年4月～2004年6月)

## 小児の適応外使用

どれくらい?

## Off-label useの現状

小児に処方された医薬品 234種類

うち 65%が適応外

(2003年 森田ら)

## 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

## 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

本腰を入れなかった

## 適応外使用 (Off-label use) とは? = 保険適応外

1) 「承認された効能もしくは効果」  
以外の効能もしくは効果を目的とした  
使用

2) 「承認された用法もしくは用量」  
以外の用法もしくは用量を用いた使用

## 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

## 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...

## 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

## 薬価基準収載

### 薬価基準

保険診療で使用できる医薬品のカ  
タログ（品目表、価格表）

### 収載方式

統一名収載方式（後発品 一般名）

銘柄別収載方式

## 承認と薬価基準収載

医薬品の承認 × 薬価基準収載

シルネオフィル（バイアグラ）

### Off-label useの实情

- 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

### 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

### 医薬品の承認とは？

### 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 → 違法 → 処罰

承認を受けない医薬品を (医師や患者)  
→ 縛られない

### 厚生労働省

**医薬食品局**

- 総務課
- 審査管理課 医薬品等の製造業の許可、製造の承認
- 安全対策課 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

法律上の定義

- 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。
- 同条第3項 申請者は申請書に資料を添付して申請
- 同条第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関する調査を行う。

## 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  
 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

## 小児固有の治験の難しさ

両親の理解  
 薬物動態（採血）  
 コンプライアンスの確保  
 服薬コンプライアンス（本人）  
 観察コンプライアンス（保護者）  
 受診コンプライアンス（医師＋看護婦等）

Violation と deviation

## 承認された小児用医薬品の申請区分

(2001年4月～2004年6月)

- ・ 国内で小児の治験/臨床試験が実施された . . . . . 10品目
- 海外小児臨床試験を利用したもの . . . . . 2品目
- 再審査期間中の通知（医薬審第107号） . . . . . 1品目
- ・ 適応外使用の通知  
  （医学薬学上の公知、研4号、医薬審第104号） . . . 10品目
- ・ テロ対策に伴う迅速審査 . . . . . 3品目
- ・ 稀少疾病用医薬品 . . . . . 4品目
- ・ 海外データに基づく（疾患が重篤で低頻度） . . . . . 1品目

計 28品目

治験が実施された品目の割合

## 承認された小児用医薬品の申請区分

(2004年7月～2006年4月)

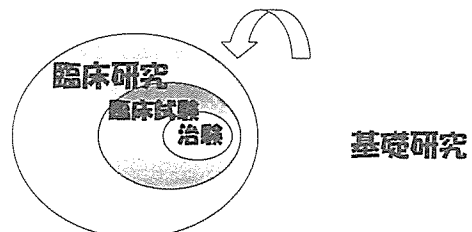
- ・ 国内で小児の治験/臨床試験が実施された . . . . . 10品目
- 海外小児臨床試験を利用したもの . . . . . 1品目
- 再審査期間中の通知（医薬審第107号） . . . . . 0品目
- ・ 適応外使用の通知  
  （医学薬学上の公知、研4号、医薬審第104号） . . . 3品目

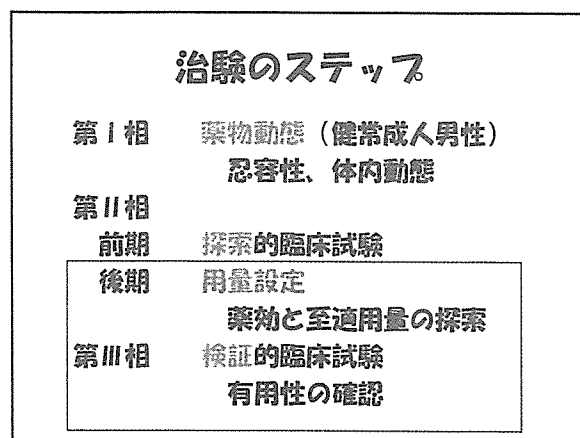
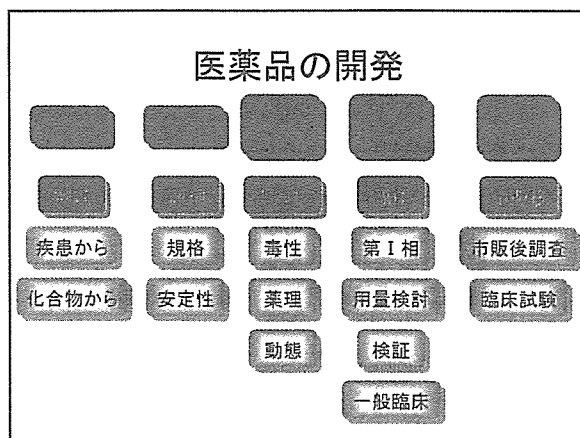
計 13品目

治験が実施された品目の割合 81.2%

## 医薬品の開発とは？

## トランスレーショナルリサーチ





### 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)

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

### RCT が実施可能な疾患と条件

- よくある疾患 で 致死的でない
- 難治性 (前治療で効果なし)

プラセボ対照より実薬対照

## 循環器・腎疾患、悪性腫瘍

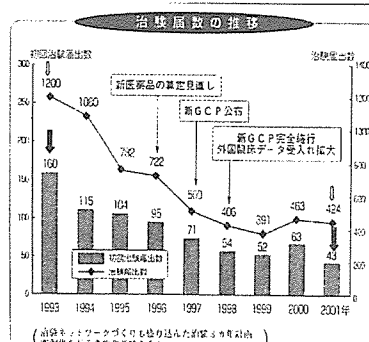
1) 患者数が少ない

⇒ 不採算

2) 適応外使用されている

⇒ 現場まかせ

## 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

## 医師主導の治験

（大規模治験ネットワーク）

1) 医療機関（医師・歯科医師）が、企業から未承認医薬品の提供を受け臨床研究できる

2) 医師主導で実施した臨床試験データを承認申請資料として活用できる

## 医師主導の治験のメリット

1) 医療機関が、企業から未承認医薬品の提供を受け臨床研究できる

2) 医師主導で実施した臨床試験データを医薬品承認申請資料として活用できる

## エビデンス収集による問題解決

抗がん剤併用療法に関する検討委員会

⇒ ドキソルビシン、イホスファミド、エトポシドの承認

厚生労働科学研究 松田班（旧大西班）

⇒ 104号通知による保険適応拡大への活動

抗がん剤適正使用に関するガイドライン策定（日本癌治療学会、日本小児がん学会）

⇒ 標準治療法の普及、適応外使用の条件



## II. 医学薬学上の公知とは

### 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

### 医学薬学上公知

として承認された小児用医薬品

- 1) 急性期川崎病  
ガンマグロブリン2g/kg単回投与  
新用量医薬品
- 2) 動脈管依存性先天性心疾患に対する  
PGE1 $\alpha$ -CD  
新効能医薬品、新用量医薬品

### 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

臨床実習の学生諸君へお願い！

年 月 日

氏名

本日のレクチャーでお話したことに関する質問です。

小児用医薬品の現状について、以下の問いにお答えください。

1. 小児に使用されている医薬品の 6～7 割が保険診療において適応外（オフラベル）であることを知っていましたか。

(知っていた 知らなかった)

2. 小児用医薬品の開発が遅れている原因として、製薬会社の姿勢、小児の診療にかかわる医師の医薬品に関する無関心、社会的に適応外使用が黙認されている現状（患者様はそのことを知らない）があると思われます。各々、何が問題で、どういった解決法があると考えられますか。簡潔に記入してください。

	問題点	解決法
製薬会社		
医師		
社会		

3. 将来、医師として診療に従事するにあたり、治験を担当するなど医薬品開発に取り組んでみたいと考えますか？

(はい

いいえ

わからない)

理由を簡単に（1－2行で）書いてください。

# 資料1-6

## このセミナーの目的

小児用医薬品開発の現状と問題点の理解

臨床研究（特に治験）の重要性の認識

臨床研究（特に小児の治験）  
に精通した医師の育成

## 種を明かせば・・・

小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成

（平成18年度厚生労働科学研究費）

## 小児の医薬品開発と 臨床試験を知ってもらうセミナー

1. 医薬品の承認と適応外使用
2. 薬物治療の前提と臨床研究
3. 治験
4. RCT (Randomized Controlled Trial)  
無作為化比較試験
5. 医師主導の治験と医学薬学上の公知
6. 小児科学会と行政の取り組み

## 医薬品の承認と適応外使用

滋賀医科大学医学部附属病院  
小児科/治験管理センター  
中川雅生

## 薬物療法の前提と臨床研究

滋賀医科大学医学部附属病院  
小児科/治験管理センター  
中川雅生

## 治験のルール

滋賀医科大学医学部附属病院  
小児科/治験管理センター  
中川雅生

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

滋賀医科大学医学部附属病院  
小児科/治験管理センター  
中川雅生

**小児科学会と行政の取り組み**

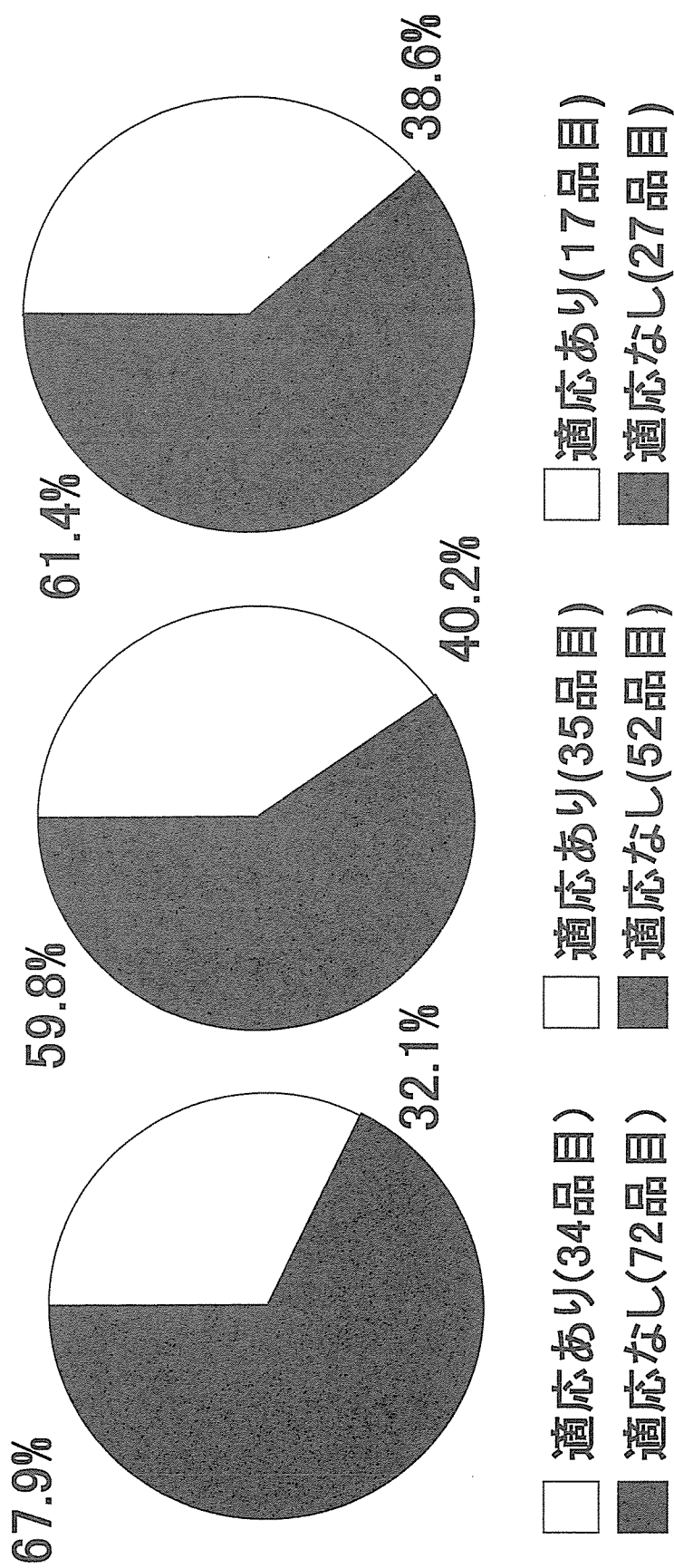
滋賀医科大学医学部附属病院  
小児科/治験管理センター  
中川雅生

**医師主導の治験と  
医学薬学上の公知**

滋賀医科大学医学部附属病院  
小児科/治験管理センター  
中川雅生

# 資料1-7

注射薬106品目中 内用薬87品目中 外用薬44品目中

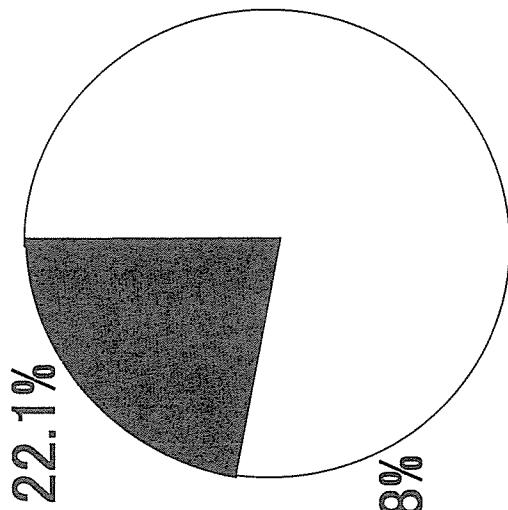
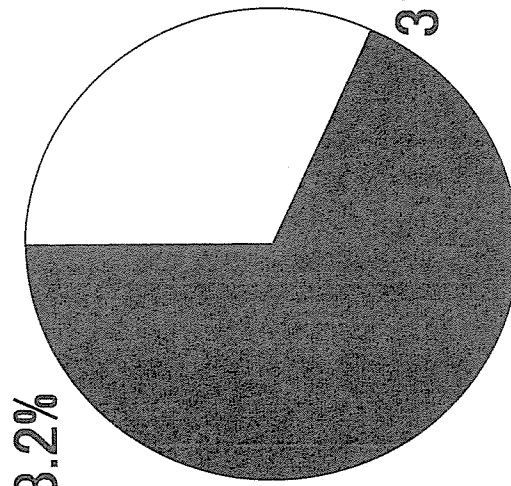
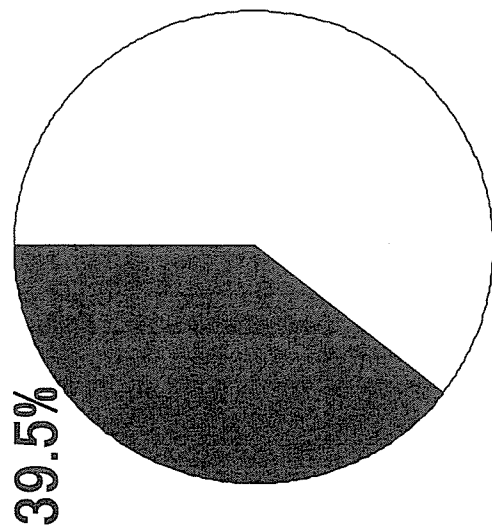


## 全処方薬剤237品目の種類別内訳

### 注射薬913剤中

### 内服薬639剤中

### 外用薬204剤中



□ 適応あり(552剤)  
■ 適応なし(361剤)

□ 適応あり(203剤)  
■ 適応なし(436剤)

□ 適応あり(159剤)  
■ 適応なし(45剤)

## 全処方薬剤のべ1756剤の種類別内訳

## 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
フアモチジン	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
L-アスパラギナーゼ	筋肉注射
ST合剤	カリ二肺炎の治療及び予防



# 資料1-8

小児科アンケート調査結果一覧

質問1	質問2	質問3	質問4	質問5-①	質問5-②	質問6	質問7	適応外使用理由の 理解理由の
適応外基準理由	添付文書上の小児 の適応の記載	適応外頻度の予想	適応外使用の認識	適 て使用した理由い て使用した理由い	保 険上の対処	成 品適応が異なる医 薬とについて	適 応外使用理由	適 応外使用理由の 理解理由の
卒後年数								
ワーファリン錠 粉砕	10年 以上	20% 以下	なし			知っている	剤形変更	なし
トプラム 注射液	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	10年 以上	50%	なし			知っている	無回答	なし
シフルカンプロセル 粉砕	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	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
オメプロール錠 粉砕	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	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	2~4年	50%	なし			知っている	剤形変更	なし
シフルカンプロセル 粉砕	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	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	2~4年	90%	なし			知っている	未承認の効能	あり
ガスター散	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	2~4年	70%	なし			知っている	未承認の効能	なし

## 小児用医薬品開発に関する講義後のアンケート調査

実施期間：平成 18 年 11 月 1 日

対象：滋賀医科大学 5 年生 47 名

回答回収：47 名（回収率 100%）

質問項目：

小児用医薬品の現状について、以下の問いにお答えください。

1. 小児に使用されている医薬品の 6～7 割が保険診療において適応外（オフラベル）であることを知っていましたか。

知っていた	1
知らなかった	45
無回答	1

2. 小児用医薬品の開発が遅れている原因として、製薬会社の姿勢、小児の診療にかかわる医師の医薬品に関する無関心、社会的に適応外使用が黙認されている現状（患者様はそのことを知らない）があると思われます。各々、何が問題で、こういった解決法があると考えられますか。簡潔に記入してください。（複数回答可）

製薬会社の問題点（ ）は回答人数

- ・ 治験の難しさを克服する努力不足（6）
- ・ 成人が中心となっている。
- ・ 小児用医薬品開発費に見合う利益がなく、商業ベースに乗りにくい。（22）
- ・ 利益優先（12）
- ・ 市場としては狭く不採算（9）
- ・ 社会への貢献（還元）意識が低い（3）

- ・ 現在の治験の難しさ（２）
- ・ 小児への適応拡大に積極的でない（２）
- ・ 治験実施が困難（２）

#### 製薬会社の問題の解決法

- ・ 医師主導の治験を増やす。
- ・ 適応外ながら小児に使用されている医薬品を調査し、積極的に開発する。
- ・ 小児に必要な薬の治験を必須とする。（８）
- ・ 小児用医薬品の特許期間延長（１１）
- ・ 企業へのインセンティブを増やす（９）
- ・ 安全に対する企業意識の向上（２）
- ・ 国からの援助で小児用医薬品開発（９）
- ・ 小児用医薬品開発に目的を限定した補助金を出す（３）
- ・ 小児用医薬品の薬価を上げる（５）
- ・ 自由診療にする
- ・ 法的に小児用医薬品開発を整備する
- ・ 製薬企業の社会的責任を求める（２）
- ・ 寄付を募る
- ・ 小児治験の義務化
- ・ 小児治験参加のPRを積極的に行う（２）
- ・ 製薬会社の社会貢献に対する意識の高揚

#### 医師の問題点

- ・ 治験に対する理解不足（１５）
- ・ 適応外使用に対する認識不足（２２）
- ・ 実務が優先される。（診療で多忙）（８）
- ・ 治験に対する認識が薄い（５）
- ・ 小児の未承認薬をあえて表立てて使えなくすることは患者にとってデメリット
- ・ 医薬品に対する知識が乏しい（２）
- ・ 医薬品開発に関心（３）
- ・ 適応が医師使用の情報を発信しない
- ・ 治験や臨床試験に精通した医師が少ない（２）
- ・ 医師の教育不足
- ・ 医薬品そのものへの関心の低さ
- ・ 小児診療しない医師には関心がない

## 医師の問題点の解決法

- ・ 治験・適応外使用の講習（13）
- ・ 医師の教育をすべき（7）
- ・ 適切な薬物使用を厚生労働省が監督すべき。
- ・ 臨床研究に理解を深めるため医学部学生への教育を行う。（8）
- ・ 患者さんの安全を優先すべき
- ・ 病院が連携し小児用医薬品開発に努める
- ・ 治験の必要性和メリットを理解させる（2）
- ・ 病院で治験に対するセミナーを開催（3）
- ・ 治験をやる医師へのインセンティブを考慮する（2）
- ・ 製薬会社から適応外であることの医師への通知を強化する
- ・ 適応外使用の現状を認識させる（7）
- ・ 医師が治験に協力しやすい待遇を整える
- ・ 解決策なし
- ・ 研修医に適応外使用の現状を理解させる
- ・ 責任ある投薬を目指し臨床研究の資料を見る習慣をつける
- ・ 医師の勤務状態を改善する
- ・ 未承認薬を使用したデータを収集し、議論していくべき
- ・ 治験活性化のための特別チームを編成する
- ・ 治験を専門に行う医師を育成する(2)
- ・ 学会等から医薬品開発を訴える
- ・ 適応外使用への関心を高める
- ・ 医師の立場から社会、製薬会社に開発を呼びかける
- ・ 厚生労働省が医師に臨床研究をするよう促す

## 社会としての問題

- ・ 適応外使用の現状が明らかにされていない。（20）
- ・ 治験に参加することの重要性が理解されていない（3）
- ・ 治験に参加するきっかけが少ない
- ・ 治験参加が実験台という一般認識（2）
- ・ 治験は面倒くさいという風潮（2）
- ・ 治験に対するイメージが悪い（4）
- ・ 医薬品に対する知識が乏しい
- ・ 健康保険ですべて医療が受けられているという認識（10）
- ・ 医師に対する過度な信頼感