

H17年度 薬剤療法データ画面説明 (入力 No4)

《 併用薬に関して※同種同効薬以外で主要5品目 》

薬剤数:

併用薬剤指定エリアを拡張します。最大5まで指定可能です。

薬剤名:

薬剤名を入力して下さい。薬剤名は全角で25文字まで指定可能です。

投与経路

投与経路を選択して下さい。

1日投与量:
 mg

1日あたりの投与量を指定して下さい。投与量は半角数字にて指定して下さい。

投与期間:
 日

投与期間を日数にて指定して下さい。投与期間は半角数字にて指定して下さい。

【画面イメージ】

【併用薬】の項目について

※同種同効薬以外で主要なもの5品目まで登録できます。

- ・ 薬剤数 : 併用薬剤数を選択します。最大5まで指定可能です。
- ・ 薬剤名 : 薬剤名を入力して下さい。全角で25文字まで指定可能です。
- ・ 投与経路 : 選択肢より該当する投与経路を選択して下さい。
- ・ 1日投与量 : 1日あたりの投与量を指定して下さい。半角数字にて指定して下さい。
- ・ 投与期間 : 投与期間を日数にて指定して下さい。
投与期間は半角数字にて指定して下さい。

H17年度 薬剤療法データ画面説明 (入力 No5)

※ 有害事象(有害事象の内容)に関して

有無:

有害事象の有無を選択して下さい。

有害事象名:

有害事象名を入力して下さい。有害事象名は全角で64文字まで指定可能です。

発生日:

年 月 日

発生日を入力して下さい。発生日には半角数字YYYY-MM-DD形式にて設定して下さい。

重篤度:

重篤度を選択して下さい。

転帰:

転帰を選択して下さい。

本剤との因果関係:

本剤との因果関係を選択して下さい。

- 関係なし: 本剤以外に明らかな原因が存在するもの。あるいは、本剤の投与と有害事象発現との時間的関連性に妥当性がなく併用薬や基礎疾患・合併症・偶発症等により発現したと考えられることが妥当であるもの。
- 関係あるかもしれない: 本剤の投与と有害事象発現との時間的関連性に妥当性はあるが、併用薬や基礎疾患・合併症・偶発症等により発現したとも説明できるもの。
- 多分関係あり: 本剤の投与と有害事象発現との時間的関連性に妥当性があり、併用薬や基礎疾患・合併症・偶発症等により発現したとは考えがたく、本剤の投与中止後の臨床経過から関連性が推定できるもの。
- 評価不可能: 評価するには情報が不十分であるもの。

処置:

処置の有無を選択して下さい。

処置内容(有の場合):

【画面イメージ】

【有害事象】の項目について

- ・ 有無 : 有害事象の有無を選択して下さい。
- ・ 有害事象名 : 有害事象名を入力して下さい。
有害事象名は全角で64文字まで指定可能です。
- ・ 発生日 : 発生日を入力して下さい。半角数字YYYY-MM-DD形式にて設定して下さい。
- ・ 重篤度 : 選択肢より重篤度を選択して下さい。
- ・ 転帰 : 選択肢より該当する転帰を選択して下さい。
- ・ 本剤との因果関係 : 選択肢より本剤との因果関係を選択して下さい。※注釈参照
- ・ 処置 : 処置の有無を選択して下さい。
有の場合は処置内容を選択して下さい。

H17年度 薬剤療法データ画面説明 (入力 No6)

効果の有無に関する項目

効果の有無:
選択して下さい

効果の有無を選択して下さい。

コメント:
[コメント入力欄]

このレコードに対する注釈を指定可能です。

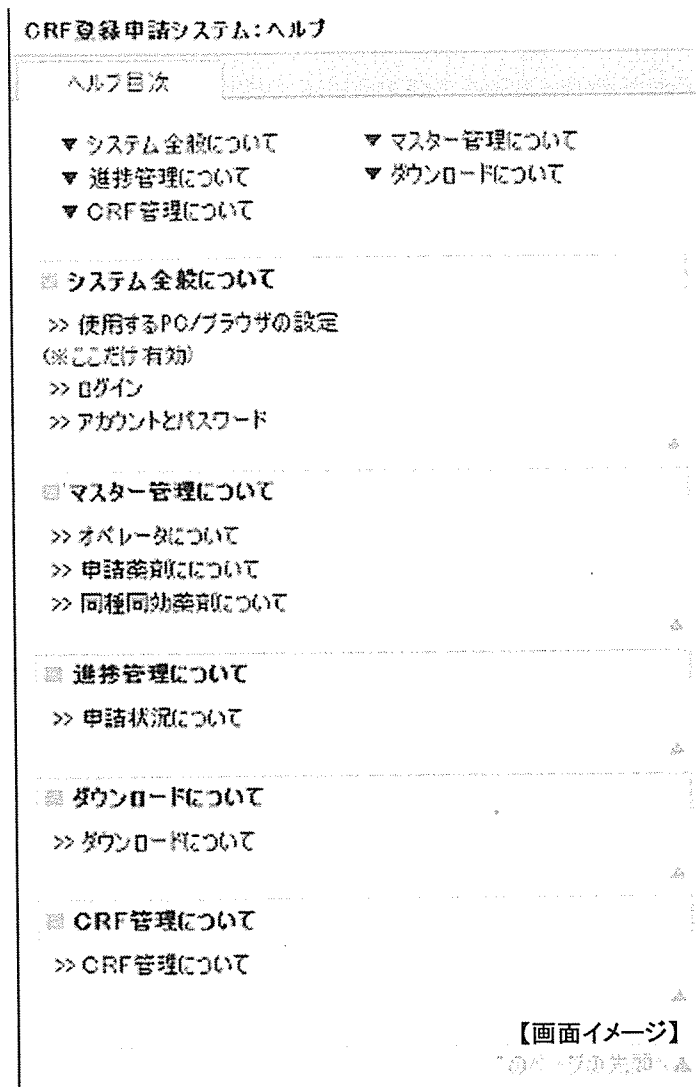
途中保存 | 検査実行 | 戻る

【画面イメージ】

【効果】の項目について

- ・効果の有無 : 効果の有無を選択して下さい。
- ・コメント : 注釈がある場合に登録してください。

H17年度 薬剤療法データ画面説明（その他）



【ヘルプ】の項目について

- ・システム全般について : システム全般についてご不明な点がある場合に御利用下さい。
- ・マスター管理について : マスター管理についてご不明な点がある場合に御利用下さい。
- ・進捗管理について : 進捗管理についてご不明な点がある場合に御利用下さい。
- ・ダウンロードについて : ダウンロードについてご不明な点がある場合に御利用下さい。
- ・CRF管理について : CRF管理についてご不明な点がある場合に御利用下さい。

資料2. 日本病院薬剤師会雑誌 総説
小児薬物療法データネットワーク研究の取り組み

厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
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関する研究

小児薬物療法根拠情報収集事業

小児科領域の医薬品適正使用推進を目指して

—小児薬物療法におけるデータネットワーク研究の取り組み—

国立成育医療センター薬剤部

石川 洋一 Yoichi ISHIKAWA

はじめに

小児科領域の薬物療法は、海外でも Therapeutic Orphan (治療上の孤児：1963年Dr. Shirkeyの言葉)¹⁾と比喻される程、その評価が適切に行われていない分野である。臨床現場で働く多くの医師、薬剤師が、小児科領域では日常的となっている医薬品適応外使用や、科学的な根拠 (エビデンス：evidence) が不明確な用法・用量の処方、疑問と不安を抱えているのではなかろうか。

本稿では、小児科領域の薬物療法における医薬品適応外使用について何が問題で、なぜ解決できないのか、そしてこのような医薬品適応外使用の解決およびその基盤となる治験・臨床試験の推進を目指して臨床現場の薬剤師が自ら実施している、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研究」²⁾の取り組みについて述べたい。併せて日本小児科学会や規制当局の動向、米国の政策例を述べることで我が国における適応外使用解決への流れ全体を紹介する。

適応外使用の問題点

薬事法では医薬品承認時に「効能・効果」および「用法・用量」を規定し、その範囲内での医薬品の使用を前提として製薬会社に対し承認を与える。このように規定された「効能・効果」および「用法・用量」を「適応」という。そして、その範囲を逸脱して医薬品を使用することを「適応外使用 (off-label use)」という。

「適応」の取得にはGCP省令に基づき倫理的・科学的に品質が保証された「治験」を実施しているため、「適応」には一定のエビデンスが存在する。ところが「適応外使用」においては、エビデンスが不明確な場合が多い。また添付文書上の「適応」が薬物療法の進歩に間に合わず、最新の薬物療法が「適応外使用」となることも多い。

このような「適応外使用」以外に、個人輸入医薬品や

試薬などの「国内未承認薬使用」の問題、小児科領域特有の院内製剤や錠剤粉砕などの「小児に必要な剤形」の問題、「安全性が確立していない」と添付文書に記載されている医薬品なども、小児領域では広義の適応外使用問題として解決に向け取り組まれている。

実際に医薬品が適応外使用された場合の問題点としては、次のような点が挙げられる。

1. 十分なエビデンスがない場合も多く、医師の経験と勘に基づいて使用されるような場合は、患者の安全にもかかわることが危惧される。
2. 製薬企業から使用法・副作用等の医薬品情報を十分に得ることができない。
3. 副作用が発生した場合、適正な使用と判断されずに医薬品副作用被害救済制度の補償対象とならない可能性がある。
4. 薬事法に基づく「適応」が保険診療の範囲と対応しているため、適応外使用はその妥当性にかかわらず保険外診療となり、患者もしくは使用した医療施設が経済的な負担を負う場合がある。

適応外使用の解決が進展しない背景

適応外使用の問題は、適応取得を必要とする医薬品を正しく選定し、その適応を取得する事で解決するのだが、実際にはその適応取得が進展していない。

適応取得は製造販売規制法である薬事法によるもので、申請は製薬企業が行うものであり、学会や規制当局は適応取得を行うことができないのだが、その製薬企業は小児適応取得に消極的である。これには次のような理由が挙げられる。

1. 適応取得は不採算である場合が多い

製薬企業は倫理的な観点から適応の取得を図る方向で検討するが、適応の申請には、多くの場合莫大な費用と時間を要する「治験」が必要であり、症例数・販売量ともに少ない「小児適応取得」には不採算という面から消

極的である。薬価を例にとると、製薬企業が費用をかけて新たに小児適応を取得しても、成人の医薬品より低い薬価の設定が予想され、売るだけ赤字となることさえある。改善の推進には、小児専用製剤としての新たな薬価加算方式の導入等の、製薬企業への十分なインセンティブが必要であろう。エビデンスが明らかな医薬品については可能な限り治験を実施せずに適応を取得できる方策や、明らかに適応取得が必要な医薬品については適応取得を義務付ける法令化や、公的機関による申請請求も検討すべきである。

2. 適応取得をすべき医薬品なのか、その重要性・妥当性・医療現場の使用実態がデータとして明らかでない
適応取得の判断をするには、臨床現場での重要度、その適応の有効性・安全性、どれだけの症例・使用量があるか等の情報が必要である。重要性等の学術的検討は以前より日本小児科学会分科会等が尽力しているが、申請への筋道は明確になっていない。医療現場の使用実態については、診療報酬等の資料では保険請求病名という「フィルター」がかかり正しい状況が把握されず、また適応外使用の実態を全国的に高い精度で調査した報告はほとんどない。

3. 医療施設の治験実施体制等が未整備で協力が得にくい

医療施設側に、小児治験に関するノウハウの不足・小児専門の治験コーディネーター(CRC)の不足等、インフラの未整備がみられる。小児治験は、成人治験と比べ準備および実施に向けての負担が多く、被験者のリクルートも困難なため、施設の協力体制がなければ実施は困難である。また、製造販売後調査等も小児科領域については全国に症例が分散され製薬企業だけでは実施が困難であることも多いのに、施設や医師の協力体制が整っていない。施設側の改善を図るためには、その実態を正しく把握し、行政の支援を含む解決策を講じる必要がある。

上記のような問題を改善していかなければ適応外使用の解決は望めない。なお、治験の実施が製薬企業の判断による点については、規制当局が医師主導型治験等の新たなスキームで新しい流れを作り出そうとしている。

解決に向けての薬剤師の取り組み

「小児薬物療法におけるデータネットワーク」研究班の活動について

そこで本研究班は薬剤部門が連携し、その専門性を活かして臨床現場の実態調査を行い、適応外使用の実態や治験の現状を把握し、それに基づく提言を製薬企業・規

制当局に発信すべきと考え、「小児薬物療法におけるデータネットワークモデル」研究を企画した。

薬剤部には以下のような特長があり、このような調査研究に最適と考えた。

- (1) 病院内すべての診療科における小児への処方状況を把握できること
- (2) 医薬品管理業務を通して病院内の医薬品の動向を把握できること
- (3) 錠剤粉砕、院内製剤等の剤形変更の状況を把握できること
- (4) 治験事務局等を担当し、治験・製造販売後調査の状況を把握できること

平成12年度の予備研究の後、平成13年度から国立成育医療センターを中央施設として、日本小児総合医療施設協議会施設、国立病院(現：国立病院機構)成育医療ネットワーク基幹・協力施設および、大学病院合計32施設の協力を得てネットワークモデルを組織し、各施設の薬剤部を起点として医療現場からインターネットを利用して臨床情報を収集する「小児薬物療法におけるデータネットワークモデル」を構築した。

活動の目的は、小児科領域で用いられる医薬品の適正使用推進を目指し、小児科領域における医薬品適応外使用の解決および小児科領域の治験・臨床試験の推進を図ることである。

本研究では、小児科領域の処方せん全例調査や、小児治験の実態と基盤整備状況調査などを実施し、今までにほとんど報告例をみない貴重な情報を得ることができた。本研究班は、臨床現場での研究を通して医療に貢献すると同時に、医療現場に薬剤師の職能をアピールできる好機と考え調査・研究を継続している³⁾。以下に主たる研究内容を述べる。

1. 医薬品適応外使用の処方実態調査

ネットワーク協力施設による調査で、数例の医薬品ではあるが小児科領域における適応外使用医薬品の処方実態を明らかにすることができた。使用頻度が高い医薬品については製薬企業・規制当局にその調査結果を提示したが、このような全例調査方式の処方実態調査はほとんどなく、学会や製薬企業等からその有用性の高さを評価されている。

(1) 調査項目

全診療科で、対象薬を投与した16歳以下の患児の年齢・身長・体重等、用法・用量・剤形・投与経路・期間等、また医師の協力を得て、疾患名は保険請求病名ではなく実際の疾患名とし、有害事象の有無および有効性の項目も可能な限り入力を試行させていただいた。

(2) 調査方法

情報収集の基盤となるホームページ「小児薬物療法ネットワーク」を構築、各施設よりインターネットを用いて本ホームページに入力を行う。システムは、個人情報の保護に配慮しながら暗号化等のセキュリティ確保を踏まえた設計を行い、データベースを施設外に確保し専用回線で中央施設と継ぎ集中管理を行った。

(3) 対象医薬品

平成14年度はワルファリン錠およびミダゾラム注、平成15年度はクエン酸フェンタニル注、マレイン酸フルボキサミン錠、塩酸メチルフェニデート錠・散、平成16年度にはジアゼパムの全剤形について実施した。

平成14年調査のミダゾラム注では508症例中、麻酔前投薬が306症例、適応外使用125症例（検査のための鎮静48例、抗けいれん15例等）、集中治療室における人工呼吸の沈静47症例などが挙げられた（図1）。また投与経路調査で、注射としての使用以外に経口投与で非常に多く使用されていることが明らかとなり（図2）、小児科に特有の剤形変更の適応外使用の現状も明らかとなった。製薬企業は現状をこの調査結果ではじめて認知し、解決に向け研究班と意見交換を継続している。

2. 小児科領域の治験実施状況の実態と基盤整備状況の把握

前述した「医療施設の小児科領域の治験や製造販売後調査に向けては体制が未整備」という現状がどのような状況であるかを調査するため、平成14年度および平成17年度に医療機関情報・治験基盤整備状況・治験受託状況・治験受託希望状況についての全国規模アンケート調査（254施設）を実施し、双方の結果を比較することで改善状況の評価を行う。

平成14年度に実施した調査では、その調査結果に基づき治験実績・受託希望領域一覧・専門領域別施設状況一覧等を作成し、治験・医師主導型治験のための施設選定の基礎資料として製薬企業等に提供している。小児専門施設と大学・国立系病院との比較では、CRCの配置率が大学・国立系67%、小児専門11%、治験審査委員会の定期開催率が大学・国立系68%、小児専門26%等の結果となり、小児専門施設の基盤整備の遅れが目立った。

3. 製造販売後調査等のモデル実施

製造販売後調査等は医薬品の使用実態把握に必要な不可欠なものだが、小児科領域については全国に症例が分散され症例数も少なく、製薬企業だけでは実施が困難であることも多い。そこでこのような調査を、ネットワークの活用で省力的かつ迅速に行えないかと考え、実際の製造販売後調査（平成16年～18年注射用プロスタンディン

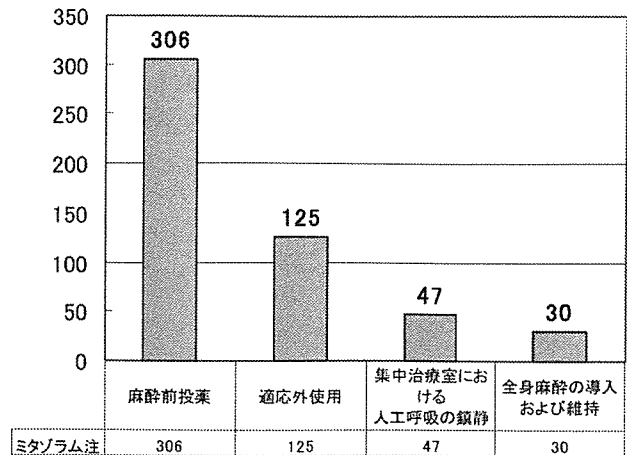


図1 対象疾患別にみたミダゾラム注の使用実績（平成14年度）

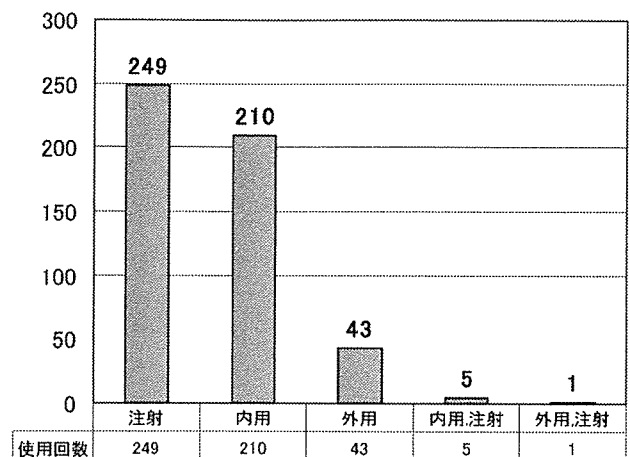


図2 投与経路別にみたミダゾラム注の使用実績（平成14年度）

市販後特別調査）の一部に参加させていただき、上記2.のアンケート調査で実施可能と回答を得た施設14施設の協力を得て、ネットワークによる製造販売後調査の有用性を検証中である。

4. 小児用量設定に向けての薬物動態評価の予備的検討

添付文書の小児用量の項目について、どの程度の薬物動態データがあれば妥当性を評価できるかの予備的な検討を行った。添付文書上の用量の記載の明確化に向け、小児の薬物動態試験の手法探索と具体的な試験デザインの予備的な検討を行い、ミダゾラム、ファモチジン、タクロリムス水和物、マレイン酸エナラプリルなど特定の品目を実例として具体的なモデルの作成を試みた。

5. 小児科領域の添付文書の記載内容改善への検討

添付文書を臨床的にも有用なものにするには、どのような情報をどのように記載すればよいかを日本製薬工業協会（以下、製薬協）との協力で検討している。製造販売

後調査等の結果を添付文書に反映させられないか、米国を中心とした海外の添付文書ではどのような記載がされているかなど、様々な方面から検討してその結果を基に添付文書記載の改善への働きかけを行いたいと考えている。

6. 製薬企業側の意識調査

製薬協の協力で82社に対してアンケートを実施し、製薬企業が小児治験で抱える問題の実情とその解決策を考察した。小児治験実施上の問題点には、同意取得が困難、治験のデザイン立案が困難、企業利益の確保が困難などの点が挙げられた。医療施設に対しては、CRCの配置・被験者へのインセンティブ（治験専門外来設置等）確保などの要望が挙げられた。

日本小児科学会の動向と推進策

日本小児科学会の薬事委員会では、平成16年度に「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」⁴⁾を作成した。これにはおおよそ次のような内容が挙げられている。

1. 適応外使用の解決と小児治験推進を学会のミッションの1つとし、各方面への働きかけ、内部の取り組みの強化を図る
2. 適応外使用医薬品全体の 카테고리分けを進め、各々について解決の方策を探る
3. 小児治験の体制整備への働きかけを行う
4. 製薬企業へのインセンティブや小児治験の要請権（義務化）の立法化への働きかけ（要望書の提出）を行う
各々の専門学会である日本小児科学会分科会は、以前から連携して適応外使用の解決のための提言を行ってきたが、それらが日本小児科学会のアクションプランとして具体的に集約され、後述した厚生労働省（以下、厚労省）の方策と連携してより大きな成果を上げることが期待される。

米国の動向と推進策

製薬企業に対し規制とインセンティブを効果的に用い、また臨床研究の基盤構築に力を入れている米国の動向⁵⁾も参考としたい。

米国ではクリントン大統領時代に、小児科領域の医薬品の適正使用に向けての法令が発布された。1997年FDAMA：FDA modernization act（FDA近代化法）では製薬企業がFDAの要求する小児臨床試験を実施した場合、承認に至るか至らないかにかかわらず新薬には6

ヵ月間の特許権延長という製薬企業へのインセンティブを与えた。

また1998年、FDA Final Rule（Pediatric Studies Required）では、小児への必要性が高いと考えられる新薬については、小児での治験が新薬の承認の条件であるとし、またすでに市場にある薬でも必要性に応じて治験を行わなければならないとした。この規定は、曲折はあったが2003年、Pediatric Research Equity Act of 2003として法制化された。

さらに臨床研究の基盤整備に向けては、1993年に国立衛生研究所（NIH）下の国立小児保健発育研究所（NICHD）の主導で、小児薬物療法の臨床データを収集および評価を行う小児薬理臨床研究ネットワークPPRU：network of pediatric pharmacology research unit（全米の13医療施設によるネットワーク、11施設は小児病院）が設置され、公費による予算措置の下で小児科領域の医薬品の適正使用推進に向けて積極的に臨床研究が行われている。

これらの政策の結果、FDAMAの発布後93品目の医薬品の添付文書が改訂されている（平成17年7月7日現在）。

厚労省の動向と推進策

我が国の規制当局は適応外使用解決に向け、現在までに次のような方策を実施している。

1. 適応外使用解決に向けての通知の発出

「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日付研第4号、医薬審第104号）が発出され、規制当局側が製薬企業の適応取得促進に向けて弾力的な対応を示した。この通知は、その有効性・安全性が医学薬学上公知の事実（外国承認と使用実績、公表論文・総説の存在、質の高い臨床試験結果の存在等）である場合は、新たな臨床試験を実施しなくても承認取得を可能としたものである。実際に承認された例としてアミノフィリン注射液の未熟児無呼吸発作の適応取得等が挙げられる。

2. 医師主導型治験の活用

「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」（改正GCP省令）の施行により、「自ら治験を実施しようとする者による治験」が本格的に稼働した。この改正により、製薬企業しか実施できなかった承認申請を目的とする「治験」を、医師が主体となって実施できるようになり、製薬企業が消極的な傾向にある小児科領域の医薬品の適応取得への道がひとつ開かれた。現在、小児科領域ではクエン酸フェンタニルの治験⁶⁾が開始され、また、塩酸イリノテカン、フェノバルビタールは開始に向けて最終

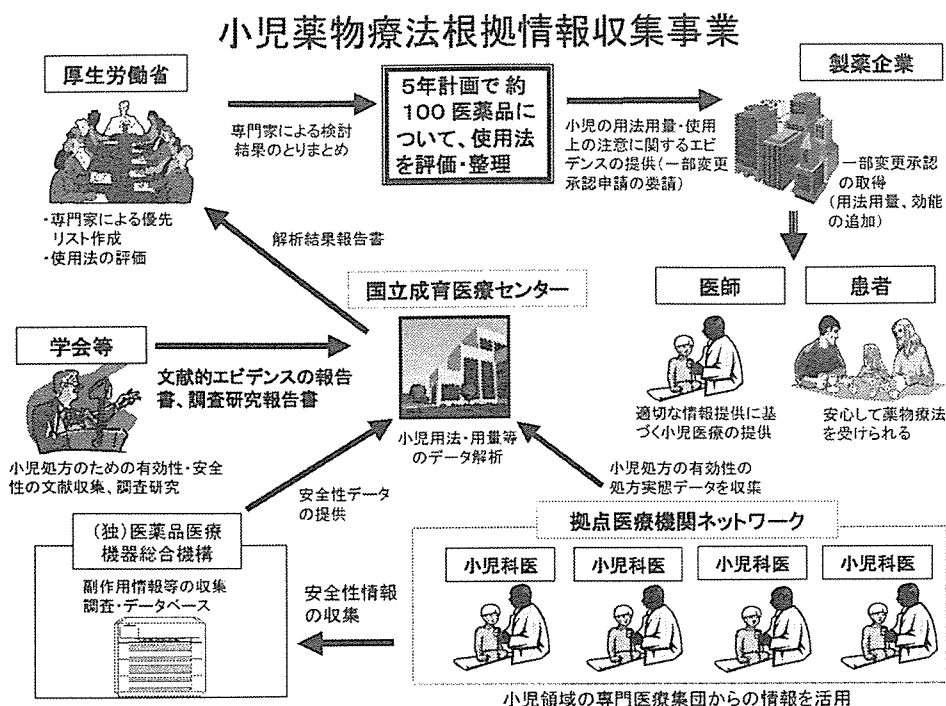


図3 「小児薬物療法根拠情報収集事業」(厚生労働省医薬食品局審査管理課資料)

段階に入っている(平成17年7月現在)。

3. 未承認薬使用問題検討会議の動き

小児の難治性低血糖症に必須のジアゾキサイドのような国内未承認薬の問題解決に向けては、平成17年度から「未承認薬使用問題検討会議」(座長：黒川 清)が活動を開始した。この会議は、欧米諸国では承認されているが日本ではその成分が未承認の薬品について、承認状況の把握、学会・患者団体からの要望の定期的把握を行い、要望が強い場合は、その未承認薬の臨床上の必要性、使用の妥当性を科学的に検証し、臨床上の必要性、使用の妥当性を確認された薬品については適応取得を進める、また、医薬品として発売されるまで薬事法上の治験等を活用して患者に提供を続ける、というスキームで動いている。

4. 小児薬物療法根拠情報収集事業による動き

平成17年度から厚生労働省では、「小児薬物療法根拠情報収集事業」(図3)を開始した。本事業は国、学会、製薬会社、そして医療機関が連携し、現状で得られる情報を活用して小児薬物療法に関する国内外の文献収集、処方実態についての情報収集、そしてその評価と整理を行い、その結果を基に可能な限り新規の治験等を実施せず小児科領域の医薬品添付文書上の用法・用量の明確化、効能・効果の追加、「使用上の注意」の改正等を行うというスキームであり、5年で100品目の解決を目標としている。

この事業の中には「小児薬物療法におけるデータネットワークモデル」研究班の研究成果のノウハウも盛り込まれている。本事業では、全国の拠点医療機関から安全性情報・有効性情報を処方の実態データで収集することが計画されているが、そこに本研究班のネットワークと、その研究から得られた情報収集のノウハウを活用すれば効率的なデータの収集が可能になるであろう。本ネットワークには、全国の小児専門医療施設が参加しており、実働すれば大きな成果が期待されるものである。

おわりに

小児薬物療法の適正化に向けては、厚労省も日本小児科学会も本腰を入れるところとなり、今後の進展が大いに期待される。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モデル」研究班も、協力施設の積極的な協力を得て多くの成果を上げており、厚労省からも「小児薬物療法根拠情報収集事業」への参画に向け評価を得ることができた。

医療において専門性が大きく問われる中、我々現場の薬剤師も小児医療を薬物療法から支える医療職として専門知識を活かし、今後も小児科領域の医薬品適正使用推進を目指して積極的に参画していくべきであると考えている。

参 考

厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「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関する研究」

主任研究者：石川洋一(国立成育医療センター)

分担研究者：榊田賢次(国立成育医療センター)，中村秀文(国立成育医療センター)，加藤裕久(国立がんセンター中央病院)，寺門浩之(国立国際医療センター)，山口正和(国立がんセンター東病院)，岩崎利信(日本製薬工業協会医薬品評価委員会)

参考文献

- 1) Shirkey H. C.: Editorial comment: Therapeutic orphans, *J. pediatrics*, 72 (1), 119-120 (1968).
- 2) 石川洋一：小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について，厚生労働科学研究医薬品等医療技術リスク評価研究事業「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について」2001-2002総合研究報告書，2004.
- 3) 石川洋一：小児の処方実態調査を適応拡大に活かす，月刊薬事，47，1141-1148 (2005).
- 4) 日本小児科学会薬事委員会：「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」，日本小児科学会雑誌，109 (1)，76-77 (2005).
- 5) 土田 尚：「適応外使用」解決のための調査研究小児科領域，厚生労働科学研究特別研究事業「医薬品の適応外使用の適正化に関する調査研究」研究報告書，2005.
- 6) 中村秀文：医師主導の治験による小児への適応拡大，月刊薬事，47，1149-1154 (2005).