

「GROUP」と「SBP_A」を作成しましょう。

- 8) データ入力担当者は、入力した順に ID を読み上げ、対応する群と 2 ヶ月後の収縮期血圧の値を補助作業担当者から聞いて、値を入力しましょう。(ここでは群はプラセボならば「P」、新薬ならば「N」として説明を続けます。)
- 9) 入力ミスがないかどうかをみなで確認しましょう。もし入力ミスが見つかったら訂正しましょう。最後に名前をつけて保存しましょう。(ここではファイル名は「PilotStudy.JMP」として保存したことにして説明を続けます。)
- 10) さあこれで実習用のデータができました。補助作業担当者は選ばれた 5 枚のカードが ID 順になるようにもとの束に戻し、カードの束をカードボックスにしまいましょう。10 枚の「カード B」はまだ束に戻さないでください。

3. JMP による 2 群間の比較

それでは、入力したデータの解析をしていきましょう。今、以下のようなデータがあらわれると思います。ファイル名や変数名は班によって異なると思います。

画面の左の列というところで、群を表す変数が名義尺度 (■)、ベースライン値としての収縮期血圧、2 ヶ月後の収縮期血圧が連続尺度 (■) になっていることを確認してください。もし、そのようになっていなかったら、修正してください。

	ID	SBP_B	GROUP	SBP_A
1	43	1691	P	1705
2	31	1625	P	1656
3	23	1771	P	1739
4	21	1677	P	1707
5	20	1667	P	1603
6	28	1683	N	1655
7	54	1613	N	1375
8	19	1582	N	1501
9	22	1549	N	1501
10	44	1692	N	1528

3.1 t 検定

このデータで、2 群間の平均値の比較を行っていきましょう。t 検定の帰無仮説は、「2 つのグループの平均値の差は 0」というものでした。

「分析 (A)」の「二変量の関係」をクリックしましょう。「列の選択」から「SBP_B」を選び、「Y.目的変数」をクリックしましょう。次いで、「列の選択」から「GROUP」を選び、「X.説明変数」をクリックしましょう。そして「OK」をクリックしてしましよ

う。「▼GROUPによるSBP_Bの一元配置分析」という見出しの下に、横軸が「GROUP」、縦軸が「SBP_B」のグラフが現れるはずです。

「▼GROUPによるSBP_Bの一元配置分析」の▼をクリックし、「表示オプション」にカーソルを持っていくとこのグラフの表示することのいくつかのオプションが現れます。チェックを入れたり消したりして、いろいろ試してみましょう。

次に「▼GROUPによるSBP_Bの一元配置分析」の▼をクリックし、「平均と標準偏差」をクリックしましょう。データの数、平均値、標準偏差などが出力されます。

課題 2つのグループの2ヶ月後の収縮期血圧の平均値の差を調べましょう。

再び「分析(A)」の「二変量の関係」をクリックしましょう。「列の選択」から今度は「SBP_A」を選び、「Y.目的変数」をクリックしましょう。次いで、「列の選択」から「GROUP」を選び、「X.説明変数」をクリックしましょう。そして「OK」をクリックしてみましょう。「▼GROUPによるSBP_Aの一元配置分析」という見出しの下に、横軸が「GROUP」、縦軸が「SBP_A」のグラフが現れるはずです。

先に「SBP_B」で行ったように、2つのグループの分布が見やすいようにグラフの表示を変えてみましょう。また、各グループのデータの数、平均値、標準偏差も出力させて投与後の血圧の分布をみてみましょう。

次に、投与後の収縮期血圧値の比較をしましょう。「▼GROUPによるSBP_Aの一元配置分析」の▼をクリックし、「平均/ANOVA/プーリングしたt検定」をクリックしましょう。いろいろな出力がありますが、「t検定」とあるとことに平均値の差に関する情報があることがわかります。差がどちらのグループから他のグループを引いているのかも確認しましょう。また、t検定の結果として出力されるp値と差の95%信頼区間の値も確認しましょう。

課題 「SBP_A」と「SBP_B」の差を表す変数「DIFF_SBP」を作成し、グループ間の平均値の差を調べましょう。

ベースラインで調整した降圧効果のエンドポイントとして「SBP_A」から「SBP_B」を引いた差を考えることもできるかもしれません。ここでは、これを調べてみましょう。新たな変数として、「SBP_A」から「SBP_B」を引いた変数を作成し、「DIFF_SBP」と名づけましょう。

- 1) 画面左端の「列」の▼をクリックして、「列の新規作成」を選択して、「OK」をクリック
- 2) 列の名前は「DIFF_SBP」として「OK」をクリック
- 3) 変数「DIFF_SBP」を右クリックして「計算式」を選択し、定義式入力画面を呼

び出し、「SBP_A」、「-」、「SBP_B」の順にクリックして、最後に「OK」をクリック
です。上書き保存しましょう。

「SBP_A」に関して調べたように拡張期血圧についても「DBP_A」と「DBP_B」についても「DIFF_DBP」を作成して2つのグループの違いを調べてみましょう。

選ぶ変数によって結果が変わる可能性があることを確認しましょう。「SBP_A」を用いた場合と「DIFF_SBP」を用いた場合とではp値が異なっていることも確認しましょう。

4. サンプルサイズの設計

次にサンプルサイズの設計のための指定を学びましょう。

統計的検定では、サンプルサイズが大きいと実質的に意味がなくても統計的に有意という結果を導く可能性があります。また、サンプルサイズが小さいために、統計的に有意とはならなくても、臨床的には重要な意味があるかもしれません。我々が得たい結果は、臨床的に意味がある場合に統計的に有意であり、逆に臨床的に意味がない場合には統計的には有意ではないというような結果です。ですから「臨床的に意味がある差があるときには、平均値に差がないという帰無仮説をできる限り高い確率で棄却する」というサンプルサイズを設計したいわけです。

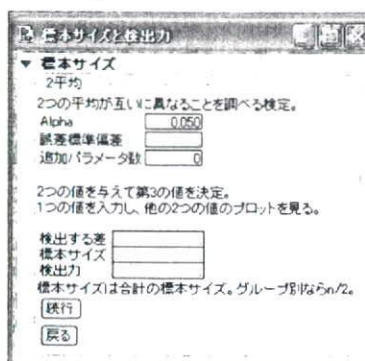
一般に、必要なサンプルサイズを見積もるためには次の4つの情報が必要です。

1. α エラー（検定の第一種の過誤の確率）
通常は5%に設定
2. β エラー（検定の第二種の過誤の確率）
通常は20%に設定（ $1-\beta$ が検出力で、通常はこれを80%に設定することに相当）
3. データ（評価する変数）のばらつきの大きさ（ σ ）
過去のデータや文献などの情報から得られる標準偏差
4. 臨床的に意味がある差（ Δ ）
試験グループとコントロールグループの結果の違いに臨床的な意義があると考えられる差の最小値。あるいは期待できる治療効果。

この4つの値が決まると、2群間の平均値の差に対する（各グループの）サンプルサイズ n を計算することができます。実際は意味のある差として Δ を決めるのはなかなか難しいです。このため、多くの研究で、過去に行なわれた研究で得られた値が用いられています。

課題 JMP を使ってサンプルサイズを計算しましょう。

「実験計画 (DOE) (D)」から「標本サイズ/検出力」を選択してください。2 群の比較をしたいので、「2 標本平均」をクリックしてください。以下のような画面が現れます。



必要なパラメータを与えることによって、サンプルサイズの設計が可能です。いくつかの適当な値を入力してみて使い方を把握しましょう。

(注意：この機能での計算は午前中の授業で紹介した式と若干異なります。与える設定によって得られる値は1グループあたり1例程度のずれが生じることがあります。)

5. カードでの模擬研究 (その 2)

5.1 模擬研究 1 サンプルサイズの設計

さて、では模擬研究のサンプルサイズを決めましょう！

課題 主要な評価項目の扱いとして、2 カ月後の収縮期血圧の値を用いるか、収縮期血圧の値のベースラインからの差を用いるかを決めましょう。そしてパイロット研究の結果に基づき、次に研究で必要なサンプルサイズ N (2 群の合計が N 例) を決定しましょう。ただし、1 群あたりの最大の人数は 45 例 (2 群で 90 例) とします。

ここでは、検出したい差 (Δ) と測定値の標準偏差 (σ) はパイロット研究で実際に得られた差にもとづいて決めるようにしましょう。標準偏差をどの程度にとるべきか、検出力を変えるとどの程度サンプルサイズが変わるかを検討し、サンプルサイズを決定しましょう。

現実の臨床試験ではコストは大きな要因です。必要以上に大きなサンプルサイズは見

積もるべきではありません。この研究で有意になり、そして極力少ないサンプルサイズを見積もりたいわけです。ただし、パイロット研究はわずか10例分のデータの結果ですから、そこで得られた平均値の差の値や標準偏差の精度は高いことには注意しましょう。

この課題が後の結果に大きく影響しますから、班のみんなの見解が一致するまで十分に話し合ってください。（標準偏差と標準誤差を間違えて見積もりを行なう人がいますので注意しましょう。サンプルサイズに必要な情報は標準偏差の方です。その他、出力の見方でわからなくなってしまうたら、先生に気軽に声をかけてください。）

5.2 模擬研究2 割付とデータの入力

課題 研究に参加することに同意したN人の背景データ（ベースライン値）を入力しましょう。そして、このN人をランダムに2つの群に分けましょう。

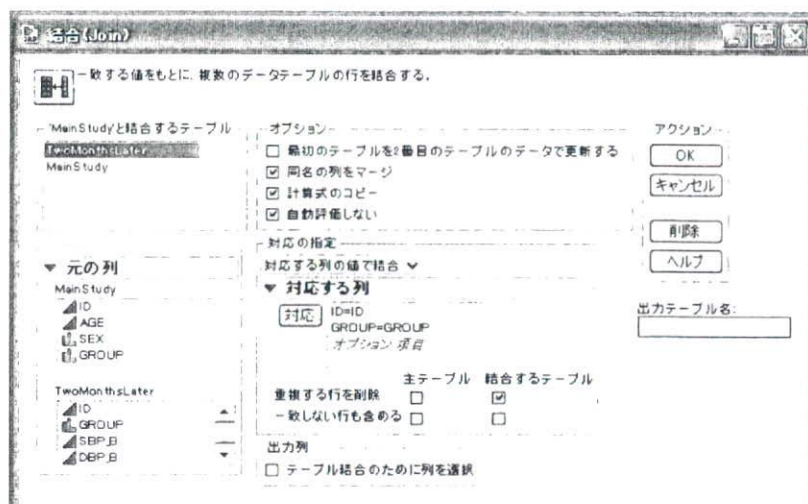
- 1) 割付担当者はパイロット研究で使わなかった「カードB」を取り出し、再びよくシャッフルしてください。そして、上からサンプルサイズの設計で決めたN枚を選び、残りのカードをカードボックスに戻しましょう。
- 2) データ入力担当者は、新たなデータテーブルを作成し、データテーブルにID、年齢、性別を入力するための変数、「ID」、「AGE」、「SEX」を作成しましょう。そして誰かに1)で選んだN枚の「カードB」に記載してあるデータを読み上げてもらい、N人分のデータを入力しましょう。
- 3) 入力が終わったら、割付担当者はデータを入力したN人分の「カードB」を再びよくシャッフルして、2人の補助作業担当者にN/2枚ずつ配りましょう。これで「カードN」を持っている補助作業担当者のIDの人がN群に、「カードP」を持っている補助作業担当者のIDがP群に割り付けられたことになります。
- 4) データ入力担当者は、群を入力するための変数「GROUP」を作成し、「カードP」を持っている補助作業担当者に配ったIDには「P」、「カードN」を持っている補助作業担当者に配ったIDには「N」と入力しましょう。
- 5) 入力ミスがないかどうかをみなで確認しましょう。もし入力ミスが見つかったら訂正しましょう。最後に「MainStudy.JMP」という名前をつけて保存しましょう。

課題 さて、N人の人たちがP群にはプラセボ、N群には新しい降圧薬が処方されたとしましょう。みなきちんと処方された薬を飲んで2ヶ月経ちました。2ヶ月後の測定値が得られたとします。

- 6) 5)までできたら、5)で作成したデータテーブル「MainStudy.JMP」以外のすべての

テーブルを閉じ、スタッフから2ヶ月後の収縮期血圧データが入っているUSBを受け取りましょう。USBの中に「TwoMonthsLater.JMP」というファイルがありますので、これを開いてください。

- 7) 次に「MainStudy.JMP」のデータテーブルをアクティブにして、「テーブル(T)」から「結合 (Join)」を選択しましょう。オプションの「同名の列をマージ」をチェックします。そして、「結合 (Join)」画面の「Main Study」の枠から「TwoMonthsLater」をクリックします。
- 8) 「対応の指定」の「対応する列の値で結合」を選択すると「対応する列」という新たな枠があらわれます。枠中のチェックボックスの「結合するテーブル」の「重複する行を削除」にチェックをします。「MainStudy」と「TwoMonthsLater」の双方の枠の「ID」と「GROUP」を反転するようにして「対応」をクリックします。下のボックスに2つの変数が入ったことを確認して「OK」をクリックしましょう。



- 9) この画面の「出力テーブル」に適切なファイル名をつけて保存しましょう。
- 10) さあこれで実習用のデータができました。データ解析入力担当者はフロッピーに作成したファイルをコピーしてください。割付担当者はすべての「カード B」を元の束に戻して、カードの束をカードボックスにしまいましょう。

6. 模擬研究のデータ解析

さて、ここまできれば後は解析だけです。そして必要な知識はパイロット研究のところですべて学んでいます。

課題 背景情報（ベースライン値）に関する変数は群間で似ているかどうかを、みなさんのデータで調べてみましょう。

課題 この模擬実験での新薬が有効かどうかを、t検定を使って解析してみましょう。

7. グループディスカッション

以下の点についてグループで話し合ってみましょう。

課題

- 1) この実習でのグループ分けは、カードを配るということで行いましたが、現実の臨床試験ではそのようなやり方はしません。もっとも単純なやり方は対象者が登録されるとコインを投げて裏か表かでグループを分けるようなやり方をします。カードを配るわけ方とコインを投げる分け方ではどのような違いがあるでしょうか。
- 2) 午前中の講義で配った CONSORT のチェックリストをみて、この実習で行った模擬実験のレポートを作成することを考えてみましょう。
- 3) この実習で行うほど単純ではありませんが、新薬が認められるまでには臨床試験が実施されます。しかし、多くの場合対象者は成人であり、小児が対象となる臨床試験はほとんど実施されていません。この理由を考えてみましょう。それらをもとに、小児の臨床試験を実施するにはどのようにすればよいかを考えてみましょう。

3)については、いくつかの文献を調べてみるとよいと思います。例えば以下の文献が参考になるかもしれません。

Caldwell PHY, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. *Lancet* 2004; 364: 803-811.

おつかれさまでした。最後にアンケートをお願いします。今後のこのような機会に反映させていきますので、感想、コメント、要望などがありましたら、ぜひ記載をお願いします。

厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業 臨床研究基盤整備研究
「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」
医療統計学セミナー

変数とその意味

変数名	変数の意味	単位	尺度	注記
ID	被験者のID		順序	
AGE	年齢	歳	連続	39から59
SBP	収縮期血圧	mm Hg	連続	
DBP	拡張期血圧	mm Hg	連続	
Chol	総コレステロール値	mg/dl	連続	
Diabetes	糖尿病の有無		名義	Yes:あり、No:なし
Smoking	喫煙の有無		名義	Yes:あり、No:なし

カードを用いた医療統計学の学習教材

大森崇¹、安藤友紀²

¹京都大学大学医学研究科社会健康医学系専攻、²医薬品医療機器総合機構

大学の医学部や薬学部などから、臨床試験の統計解析手法を教育することの要望が増しているように思われる。しかし、現実には多くのカリキュラムがある中で、統計解析を教育する時間は極めて限られているというのが実情ではないだろうか。本検討では、教育できる時間が1日程度という極めて限られているような状況を想定し、教育を行うための教材を作成し、その評価を行うことを目的とする。

ここでは、教育対象として、生物統計学の講義を受講したことがないが、臨床研究については、ある程度の教育を受けた学生を想定する。このような対象者に、割付、サンプルサイズ的设计、データ解析が学習できるような擬似的な臨床試験のある一面を体験できる教材の作成が望ましいと考え、データが記入された名詞サイズのカードを用いることにした。特に他の学習者との意見の交換は学習効果を高められることから、グループワーク形式を想定した。データの解析は、プログラミングを必要としない市販の統計解析ソフトを用いることにした。

教材の中心となるのは名詞サイズのカードである。試作した教材では、新しい抗圧薬を開発するというストーリーを想定し、収縮期血圧をエンドポイントとしたプラセボ群と新薬群との2群比較を行うというストーリーとしている。対象者は、はじめに各群5例程度という少ない人数で擬似パイロット研究を行うことにする。そして、その擬似パイロット研究のデータに基づき、サンプルサイズを設計し、設計したサンプルサイズで、新たな擬似研究を行うことにし、そのためのテキストを用意した。

カードはベースラインを示すカードと介入後を示す2種類(プラセボ群、新薬群に相当)に分かれている。ベースラインのカードには、一枚一枚が個々の臨床試験対象者の薬剤割付前のベースライン時点に相当するデータを記入している。ID番号と年齢、性別、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、糖尿病の有無、喫煙状況の測定値を記載し、残りの介入後のカードには、ID、群、収縮期血圧、拡張期血圧の測定値を記載した。これらの測定値は、乱数を用いて発生させた。介入後の測定値は、ベースラインの収縮期血圧、年齢と群による関数に乱数を加えるという単純な線型モデルより作成した。学習者は4から6名程度のグループを単位とすることを前提とした。

当日は、試作した教材を使用した際の内容、課題とその改善、評価について報告する。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

該当なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中川雅生	未承認薬使用の現状と問題点	小児科臨床	60	2237-2244	2007
土田 尚	日本小児臨床薬理学会が目指すもの	日児誌	111	959-966	2007
土田 尚	小児医療に関する報道に願うこと	医学のあゆみ		917-921	2007
土田 尚	小児領域の医薬品開発のための臨床試験・治験	小児科臨床	60	2229-2235	2007
藤田彩子、千葉幹夫、山路昭、中川雅生	小児科病棟における医薬品適応外使用の実態調査	日本小児臨床薬理学会誌	20	94-97	2007
土田 尚	小児科医のストレス	医学のあゆみ	227(2)	121-125	2008
土田 尚	小児領域の医薬品開発や標準的治療法確立のための臨床試験	小児科診療	72(4)	651-658	2009

IV. 研究成果の刊行物・別冊

2. 未承認薬使用の現状と問題点

滋賀医科大学医学部附属病院 治験管理センター なかがわまき お 中川雅生

KEY WORDS

適応外 (オフラベル) 使用, therapeutic orphan, 治験, エビデンス, 添付文書

はじめに

薬物療法を適正に行うには、治験等の臨床試験で得られたエビデンスが不可欠である。しかし、国内において小児を対象とした臨床試験を行うことはかなりの困難を伴うため、医薬品を小児に用いた場合の有効性や安全性に関する十分なエビデンスが得られないというのが現状である。この結果、添付文書に「小児に対する安全性は確立されていない」、「小児の使用経験は少ない」といった使用上の注意が記され、きわめて多くの医薬品が小児に対して未承認 (オフラベル) のまま放置されている。これが therapeutic orphan¹⁾ と称される状態であり、小児用医薬品の開発が進まないまま、小児の診療では適応外使用 (off-label use, オフラベル使用) を余儀なくされてきた。

この項では、わが国の小児領域における未承認薬使用の現状と問題点、さらにその解決に向けた取り組みについて述べる。

I. 未承認薬と適応外使用

一般に「未承認薬」といえば、海外ですでに承認されているが、国内ではまだ承認を受けていない医薬品をさす。もう少し広義に、国内に医薬品は存在するが、添付文書に必要とする効能・効果が記載されていないものを含める場合もある。小児の領域でいう未承認薬とは、これらに加え、国内で成人では承認されているが、小児に対しては必要とする効能・効果が認められていない (添付文書に小児への用法・用量が記載されていない) もの、あるいは臨床で使用される実験用試薬 (表1) など、さらに広い意味を含めて使用されることが多い。

医薬品の承認や適正な薬物療法を行う大前提として、医薬品の有効性と安全性を示すエビデンスが必要である。このエビデンスが不足すると未承認となり、正しい薬物療法を実施することはできない。小児に対し未承認の医薬品は小児に使用する際の有効性や安全性を示すエビデンスに欠けているということに

表1 臨床使用されている実験試薬の例

試薬名	対象疾患名
亜鉛・酢酸亜鉛	ウィルソン病
ジクロロ酢酸ナトリウム	高乳酸血症, MELAS (ミトコンドリア脳筋症)
硫酸銅, ヒスチジン銅	メンケス病
安息香酸ナトリウム	高アンモニア血症
チアミン塩酸塩	PDH (ピルビン酸脱水素酵素) 異常症
無水ベタイン	ホモシスチン尿症
ビオチン	HCS (ホロカルボキシラーゼ合成酵素) 欠損症
コハク酸ナトリウム	ミトコンドリア異常症
システアミン	シスチン蓄積症
中性リン酸塩	低リン血症
メサコリン	気管支喘息検査用
ヒスタミン	気管支喘息検査用
カプサイシン	気管支喘息検査用

(遠藤ら：厚生労働科学研究補助金「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」分担研究報告書¹²⁾より抜粋，一部改変)

なるが、実際の小児の診療の場では、成人で承認された効能・効果に基づいて、適正な用法・用量も明確でないまま未承認の医薬品が使用されている。これが小児の適応外使用の根幹的な問題である。適応外使用の問題を保険診療における査定の問題と考えがちであるが、小児の診療に携わる医師は、エビデンスに基づいた医療が実践できないことと保険の査定とは次元の異なる問題であることを認識しておく必要がある。

適応外使用についてももう少し詳しく述べると、適応外使用とは広い意味での未承認薬の使用、すなわち添付文書に記載された「効能・効果」、「用法・用量」以外の使用を意味する。例えば、錠剤が内服できない小児（特に乳幼児）に粉砕化して処方することが多いが、錠剤を粉砕する剤型変更は添付文書に記載された「用法・用量」以外の使用法になり、適応外使用となる。錠剤は錠剤のまま経口投与された場合の薬物動態試験が実施され、そのエビデンスに基づき用法・用量が決

定されているが、粉砕化した状態での薬物動態試験は実施されていないことが多く、用法・用量を適正に規定できないためである。

II. 未承認薬使用の現状

未承認薬を一般の診療で使用すると適応外使用となる。保険医療機関において保険診療を行うにあたり、薬価基準収載医薬品を記載された効能・効果、用法・用量で使用した場合のみ保険適応となることを考慮すると、小児における適応外使用はすべて審査機関での審査で査定を受ける対象ということになる。しかし実際には、小児に未承認の医薬品であっても、成人において効能・効果が認められた疾患（適応症）の治療に用いられた場合は、大半が査定の対象とはなっていないようである。それでは、小児の診療で一体どれくらいの頻度で適応外使用が行われているのだろうか？ 4 国公立大学附属病院および 1 総合病院の 5 施設において、入院、外来を問わず、1 年間に小児に処方された医薬品を調

表2 小児科病棟で頻度が高かった適応外使用の例（藤田ら³⁾より引用、一部改変）

薬剤名	対象疾患あるいは用法
ミダゾラム	鎮静・けいれん発作
ジクロロ酢酸ナトリウム	ミトコンドリア異常症
メトトレキサート	若年性特発性関節炎
エピネフリン	クループ症候群の吸入
ファモチジン	消化性潰瘍予防（ステロイドと併用）
クエン酸フェンタニル	麻酔・鎮痛・鎮静
ジピリダモール	糸球体腎炎
ワルファリンカリウム	フォンタン型手術後、川崎病後心筋梗塞予防
マレイン酸エナラプリル	心疾患に伴う心不全
レボドパ	低身長に対するL-dopa負荷試験
L-アスパラギナーゼ	筋肉内注射（急性リンパ性白血病の治療）
ST（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）合剤	カリニ肺炎の治療および予防

査した森田らの報告²⁾では、のべ15万1,375名の小児患者に対する処方件数は53万1,137件、使用された薬価収載医薬品数は2,032品目で、小児等への用法・用量が承認されている医薬品は495品目（24.4%）にすぎなかったとされている。すなわち約75%が適応外使用されていたことになる。2006年に筆者らの施設で行った調査では、処方された237医薬品のうち151品目（63.7%）が適応外という結果であった³⁾。筆者らの施設での結果をもう少し詳しく述べると、2006年3月1日から6月30日までの4カ月間に218名の入院患者に処方された医薬品は237品目（のべ1,756剤）であり、その内訳は、注射剤106品目、内服薬87品目、外用剤44品目で、適応外使用されたのは注射剤72品目（67.9%）、内服薬52品目（59.8%）、外用剤27品目（61.4%）であった。また、全処方薬剤1,756剤のうち、842剤（47.9%）が適応外という結果で、その内訳は注射剤913剤中361剤（39.5%）、内服薬639剤中436剤（68.2%）、外用剤204剤中45剤（22.1%）であった。この結果から、適応外使用される

対象として注射剤が最も多く、適応外使用の頻度は内服薬が最も高い傾向が示された。適応外使用の頻度が高かった医薬品とその対象疾患を表2に示す。未承認の効能・効果を目的とした使用以外に、剤形を変更しての使用（錠剤の粉砕）を含む未承認の用法・用量での使用が行われていた。

本邦における適応外使用の他の例として、注射剤の経口投与、実験用試薬の臨床使用、個人輸入した医薬品の使用等がある。小児科医や小児の診療に携わる臨床医は、小児に対し当然のように使用している医薬品の中に未承認のものが多くあり、それらを適応外使用していることを改めて認識しておく必要があると考えられる。

III. 未承認薬使用にあたっての問題点

未承認薬を使用すること、すなわち適応外使用において何が問題となるのであろうか？これまですでに大西ら⁴⁾により小児の医薬品適応外使用で生じる諸問題が指摘されてきたが、ここではその中でも重要な3つの問題に

ついて述べる。

まず第1に、小児に使用した場合の有効性や安全性を示すエビデンスがないことにより、子どもたちが、安心して治療を受けることができないという問題がある。すなわち、他に治療薬がないためやむを得ず適応外の医薬品を使用されている子どもたちが、承認された医薬品では確保される安全性に関する補償から外れてしまうことになる。とりわけ、治療が必要な子どもたちに医薬品の適応外使用により副作用が生じて、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構法（医薬品機構法，1979年法律第55号，現医薬品医療機器総合機構法，平成11年法律第103号）による救済の対象とならないことは、倫理的、社会的にも許されない問題であろう。

次に重要な問題として、小児の診療にあたる医師は、医薬品の適正な使用が可能となるだけのエビデンスがないにもかかわらず、他に小児に安心して使用できる医薬品がないため、文献情報や自らの経験に基づき適応外使用をせざるを得ないということである。医師法によれば、医師には裁量権が認められており、患者に対し最善の医療行為をするべきことが責務とされる。したがって、未承認の医薬品を使用することがその患者にとって最善策であれば、その医薬品を使用することが要求される。この医療行為自体は違法ではなく、適応外使用をすることが処罰の対象とはならない。しかし、医薬品を適応外使用した結果、患者に有害な事象が生じ訴訟となった場合、医師はその行為の正当性を保証されるわけではない。すなわち処罰の対象となりうる可能性がある。例えば、「医師が医薬品を使用するにあたって、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」とさ

れた最高裁判所判例がある。医薬品や医療機器の適応外使用を含め、添付文書に記載された使用上の注意に従わなかった医療行為は特段の合理的理由がない限り、医師の過失と判断されるのである。

3つ目に、保険診療上の問題である。上述したが、保険診療は、各保険者と保険医療機関との公法上の契約であり、契約外、契約違反のものには診療報酬は支払われない³⁾。したがって、適応外使用をした場合、保険審査や種々の健康保険組合により査定される可能性があり、診療にあたった医師が医療費を自己負担しなければならないことが起こりうる。

これらのことから、医薬品の適応外使用においては、適正な薬物療法を受けることができないという医療需要側の問題と保険診療に関わる医療供給側の問題があることを認識しておかねばならない。基本的な考え方としてオフラベル薬の使用を推奨することはできないが、小児の診療にあたっては適応外使用が不可避の状況にある。適応外使用にあたっては、患者やその家族にいたずらに不安感を抱かせることがないように、可能なだけの情報を提示し、十分説明をしたうえで（必要に応じ同意を得てから）使用するくらいの注意深さが必要であろう。

IV. 未承認薬使用問題解決への取り組み

この数年、上述した適応外使用を含め、未承認薬使用の問題を解決しようとする動きが高まってきた。日本小児科学会を中心とした動き、適応外使用の実情に問題意識をいざく小児科医の対応、それらに応えるべく動き始めた行政の取り組みについて紹介する。

1. 日本小児科学会と関連学会

平成10年に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」(主任研究者：大西鐘壽)⁶⁾が始まり、日本小児科学会の分科会から選出された専門委員会が組織された。この活動は、平成13年からの厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」(主任研究者：大西鐘壽)⁷⁾、平成16年からの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「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性・安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究」(主任研究者：松田一郎)⁸⁾に引き継がれ、この研究活動の中から日本小児科学会薬事委員会が策定し、日本小児科学会の承認を受けた「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」⁹⁾が公表されるにいたった。このアクションプランの骨子として、①適応外使用解決と小児治験推進、②適応外使用医薬品のカテゴリー分けと具体的解決策、③試薬使用、剤形変更、個人輸入の問題解決への枠組み作り、④小児治験の体制整備、⑤インセンティブの立法化への働きかけ、⑥小児治験の要請権・義務化への働きかけ、⑦市販後調査・実態調査を活用した情報収集、⑧妊娠および授乳中の医薬品投与の安全性情報充実、が掲げられている。もう少し具体的に述べると、①適応外使用解決と小児治験推進の具体案として、学術集会、学会誌で適応外使用問題を継続的に取り上げ啓発活動を展開する、治験・臨床試験に精通した小児科医を育成する、分科会に薬事委員会を設置すること等が設定され、すでに現実に実施されている。②の適応外使用医薬品のカテゴリー分けと具体的解決策、③の試薬使用、剤形変更、個人輸入の問題解決への枠組み作りは、各々後述する小児薬物療法根拠情報収集事業¹⁰⁾と未承認薬使用問題検討会議¹⁰⁾に繋

がり、これらの問題が解決の方向へ動き始めたところである。特に小児薬物療法根拠情報収集事業においては、①で設置された各分科会ごとに必要性が高いと考えられる医薬品の優先順位とカテゴリー分けが行われ、これにより適応外使用問題解決の効率化が期待される。

2. 行政

医薬品の適応外使用問題は行政側からも解決せねばならない問題の一つであった。最初に施行されたのは平成11年2月1日に発令された「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」(研第4号、医薬審第104号)であった。これにより、臨床試験を新たに実施することなく医薬品の承認を得る道が確保されることとなった。これまでこの通知により、アセトアミノフェン過量摂取時の解毒剤としてのアセチルシステイン、急性期川崎病に対するアスピリンやガンマグロブリンの2g/kgの単回投与、新生児無呼吸に対するテオフィリンおよびアミノフィリン等々多くの小児用医薬品が承認に至っている。同じく平成11年2月1日に出された「再審査期間中の医薬品の取り扱いについて」(医薬審第107号)も、医薬品の承認申請時に添付される臨床試験に関する資料が限られている小児や高齢者、妊産婦に対し、再審査期間中に適切な製造販売後調査を実施することで承認への道を開こうとするものであった。しかし、現在のところ、この通知に則って小児への適応拡大が達成されたのはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対するテイコプラニンのみである。

厚生労働科学研究費補助金による研究活動も重要な働きを担ってきた。先述した大西班や松田班の活動、さらに「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」(2004年10月28日、厚生労働省大臣官

表3 小児薬物療法検討会議において検討が開始される薬物療法（平成19年6月現在）

医薬品名	必要とする効能・効果	担当学会
酢酸フレカイニド	頻脈性不整脈（発作性上室性頻脈，非発作性上室性頻脈，心室頻拍）	日本小児循環器学会
メチルフェニデート	注意欠陥および多動性障害	日本小児神経学会，日本小児心身医学会，日本小児精神神経学会
シプロフロキサシン	β ラクタム剤無効の重症感染症	日本小児感染症学会
メトトレキセート	若年性特発性関節炎	日本小児リウマチ学会
シクロフォスファミド	小児リウマチ性疾患	日本小児リウマチ学会
アセトアミノフェン	小児科領域の解熱	日本外来小児科学会
A型ボツリヌス毒素	眼瞼けいれんの改善，片側顔面けいれんの改善および痙攣性斜頸の改善並びに脳性麻痺における下肢痙攣の改善	日本小児神経学会
アシクロビル	新生児単純疱疹ウイルス感染症	日本未熟児新生児学会

表4 厚生労働科学研究費補助金治験推進研究事業での医師主導治験と実施状況

治験薬	対象疾患名	進捗状況
メシル酸イマチニブ	再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫	治験中止届を提出
クエン酸フェンタニル	新生児および小児の全身麻酔の補助	承認申請（2006年10月2日）
アルガトロバン	ヘパリン起因性血小板減少症	治験終了届け提出
塩酸イリノテカン	難治性小児悪性固形腫瘍	治験実施中
フェノバルビタールナトリウム（静脈内投与）	新生児けいれん	治験終了届け提出
タクロリムス水和物	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎	治験計画届け提出
塩酸ベプリジル	持続性心房細動	治験終了届けの提出準備中
酢酸リュープロレリン	球脊髄性筋萎縮症	治験実施中（登録終了）
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤	食道癌	治験実施中
L-アルギニン	MELAS（脳卒中様症状を主体とするミトコンドリア病の病型）	実施計画作成中（治験実施医療機関を選定準備）
沈降不活化インフルエンザワクチン	新型インフルエンザ（H5N1型）	承認申請（2007年2月1日）
メシル酸イマチニブ・ヒドロキシカルバミド	成人膠芽腫	研究中止
リツキシマブ	小児難治性ネフローゼ症候群	治験実施計画書等作成中

（平成19年6月現在）

房厚生科学課)や臨床研究基盤整備推進事業などがその例である。いずれも日本小児科学会のアクションプランと深い関連を持ちながら、適応外使用医薬品解決に向けた方策や人材育成に貢献している。しかし、最も大きな期待が寄せられる取り組みは、厚生労働省未承認薬使用問題検討会議¹⁰⁾と小児薬物療法根拠情報収集事業¹⁰⁾である。前者は、米・英・独・仏の欧米4か国のいずれかで承認されているが国内では未承認の医薬品について、臨床上の必要性和使用の妥当性を科学的に検証するとともに確実な治験実施につなげることにより、使用機会の提供と安全確保を図ることを目的として平成17年1月から開始された。主としてがん領域の医薬品が対象とされているが、がん以外にも小児を対象とした希少疾病用医薬品等が検討され、その効果に期待が寄せられる。後者は、小児薬物療法の有効性および安全性に関する文献的エビデンス等の収集および評価、国内での小児への処方実態の把握を行い、得られたエビデンスを医療従事者に情報提供することで適切な小児薬物療法が行われるよう環境整備を行うことを目的として平成17年4月から実施された。日本小児科学会分科会や関連学会ごとにプライオリティリストが作成され、それを基に検討対象となる候補薬が選定される。国内に医薬品があり、しかも米・英・独・仏の欧米4か国のいずれかで小児に対する使用が承認されていて、有効性・安全性、用法・用量に関する十分な文献情報が得られるものが対象とされるが、必要に応じ国内の使用実態調査が実施されることもある。最初に選定された対象医薬品を表3にあげておく。

こういった行政の取り組みを有効に利用するためには、日本小児科学会だけでなく、個々の小児科医や小児医療に携わる医師が常に小児の適応外使用問題に対し関心を抱き、問題解決に向け対応できる人材を育成してお

くことが必要であろう。

3. 小児科医と医師主導治験

医薬品の承認には、治験で得られた有効性・安全性に関するデータを承認申請の資料として提出する必要がある。しかし、小児で適応外使用されている医薬品には小児を対象とした治験実施の難しさや採算性の問題等で製薬企業が治験を実施しないことで未承認のままとなっているものが多い。こういった医薬品の提供を受け、医師自らが治験を実施し、得られた資料をもとに製薬企業が承認申請を行うことが平成15年の薬事法改正で承認された。これが医師主導の治験である。これまで日本医師会治験促進センターの大規模治験ネットワークを利用した医師主導治験は13課題(表4)採択されている¹¹⁾が、そのうち新型インフルエンザワクチンを含む5課題の治験統括医師が小児科医である。このことから明らかのように、医師主導治験は適応外使用問題を抱える小児の領域では貴重な制度であるが、それに伴う労力も大きく、活用するには治験が実施できるだけの人材育成とインフラの整備が急務である。

おわりに

小児におけるオフラベル薬使用の現状と問題点、およびその解決に向けた取り組みについて述べた。オフラベル薬の使用は勧められることではないが、小児の診療において適応外使用が避けられない現状を考慮すると、小児の診療にあたる医師は、医療現場における不要なトラブルを回避できるよう適応外使用に係る問題を十分理解し、根幹的な問題の解決に向け積極的に努力していく必要があることを申し添えておきたい。

文 献

- 1) Shirkey HC: Therapeutic orphans. (Editorial comment) J Pediatr 2:119~120, 1968
- 2) 森田修之: 小児薬物療法における処方実態調査

- と添付文書解析, 厚生労働科学研究「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法および用量の確立に関する研究」(主任研究者:大西鐘壽), 平成13年度研究報告書, pp.33~55, 2002
- 3) 藤田彩子他:小児科病棟における医薬品適応外使用の実態調査. 日本小児臨床薬理学会誌(印刷中)
 - 4) 大西鐘壽:小児医療とオフラベル問題—小児科医が何をしなければならないか—. 小児内科 34:402~411, 2002
 - 5) 木津純子:医療保険制度からみた小児薬物療法. 小児内科 34:312~316, 2002
 - 6) 大西鐘壽: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性使用の問題点の把握及び対策に関する研究」平成12年度研究報告書, 2001
 - 7) 大西鐘壽:厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」平成13年度研究報告書, 2002
 - 8) 松田一郎: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「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性・安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究」平成16年度研究報告書, 2005
 - 9) 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. 日児誌 109:76~77, 2004
 - 10) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>
 - 11) http://www.jmacct.med.or.jp/doctor_ict/adopted.html
 - 12) 遠藤文夫:院内製剤の現状調査からの報告・超希少難病治療薬の問題点と課題, 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「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性・安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究」(主任研究者:松田一郎)平成17年度研究報告書, pp.23~27, 2006

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆