

# 小児科診療 UP-to-DATE

2014年9月17日放送

## 薬剤の小児適応の問題

国立成育医療研究センター 臨床試験推進室  
室長 中村 秀文

薬の承認が遅れるドラッグラグあるいはアブルーバルラグと言われる状態が、大きな社会問題となっています。この問題は、小児においてはさらに深刻です。小児独自の剤形、例えばドライシロップや口腔内崩壊錠がそのよい例ですが、このような剤形を成人とは別に開発をしないといけないことも多くあります。また小児での治験の実施が難しい、さらには販売後の利益が見込めない、等の理由で企業が開発を敬遠する傾向にあり、海外では承認されていても国内で承認されていない「未承認薬」や、成人領域や他の疾患では適応があっても、必要な小児疾患に適応がない「適応外薬」が数多く存在しています。

実際には、適応外薬でも一定のルールに基づき保険上の使用を認められている薬もあり、例えば「小児における安全性は確立していない」とされている医薬品でも、明らかに臨床現場で小児に使われている薬については保険償還されるなど、臨床現場での使用に支障がないことも多いです。しかし日本の原則としては、薬事承認されていないと保険医療の枠組みの中で薬を使用することができないというルールがあるために、地域によって保険で切られて病院負担となった、あるいは自費診療とせざるをえなくなった、等という事例も報告されています。また国に認められた適応であれば、副作用が出た際には副作用被害救済制度が適用されますが、未承認薬はもとより、適応外薬でも、救済の対象とならないことがあります。さらに、添付文書に「小児における安全性が確立していない」あるいは「禁忌」等と書かれている場合には、訴えられた場合に医療側が敗訴する可能性もあります。

現状では、添付文書に適切な効能・効果、用法・用量、あるいは安全性についての記載がされている薬は小児の薬の約 1/3 程度しかないといわれています。また、我が国でまだ正式に使うこ

### 適応外薬と未承認薬

- 厳密な適応外使用  
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
- 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
- 剤形変更(例:静注製剤を経口投与、座薬の調整)
- 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」)

とが出来ない未承認薬の多くは希少疾病の治療のための薬で、国内に開発・販売企業がない場合も多いことから、なかなか国内での承認に向けての開発に着手されないことも問題となっています。一方、アメリカやEUでは小児治験推進のための法律が制定され、新生児を含む小児に対して必要な医薬品開発が急速に進んでおり、この状況が長引けば、ドラッグラグがますます悪化することが懸念されます。

小児に頻用される薬の中にすら、必要な小児用の剤形が市販されておらず、成人用の剤形を剤形変更して、小児に使用しているものも多くあります。加藤らの報告によると、全国32の医療機関で平成17年10月17日から11月13日に行われた剤形変更の実施数は1666件で、そのうちの74%にあたる1227件が粉砕・脱カプセルでした。この調査の際に剤形変更頻度の高かった上位10薬剤の一部については小児用剤形が開発されましたが、他の大半については今でも現場での剤形変更の実態は変わっていないようです。

適切な剤形変更の方法や、剤形変更した際の有効成分の均一性・安定性、保管条件等、国による承認の際に想定されていない使用方法についての情報は限られており、現場での薬剤師の経験とさじ加減に頼らざるを得ないのが現状です。このような問題を解決するためには、企業による適切な小児用製剤の開発が理想ですが、すべての薬について小児用剤形開発を企業に求めることは現実的ではないことから、臨床現場での適切な剤形変更や保管の方法につ

いての検討と、その情報の適切な共有方法について検討を進めていく必要があります。薬剤師によって適切な剤形変更が行われることをルールとして求めるのであれば、適切な保険上の加算や薬剤師配置などについても検討が行われるべきでしょう。

日本小児科学会では、薬事委員会がアクションプランを作成し、適応外使用解決と小児治験推進を学会のミッションとし、各方面への働きかけや治験推進等の活動を進めてきました。その活動のプラットフォームとなってきたのが、厚生労働科学研究の「小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究」研究班です。この香川大学の伊藤進教授を中心とした研究班は、日本小児科学会薬事委員会のメンバーの一部と、日本小児科学会の分科会や外科系の関連学会の代表専門委員で組織され、小児科領域の医薬品の適応拡大、臨床試験・治験への取り組みや、安全性上の問題対応について情報共有・意見交換を行い、また医薬品開発推進のための取り組みの方法等についても議論が行われてきました。この活動は、平成25年度からは私「中村」を研究代表者とする、「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」の活動の一部として引き継がれています。

厚生労働省は、平成22年より「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」という枠組みで、臨床上の必要性が高い適応外薬・未承認薬について、その開発を積極的に進める枠組みを整備しました。この会議への検討要望の提出も伊藤班の連携体制を活用した情報共有・情報

### 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	ワルファリン錠	血液凝固阻止剤	1052
2	メチルジゴキシン	ラニラビッド錠	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

厚生労働科学研究石川班 平成17年度

### 日本小児科学会薬事委員会 アクションプラン

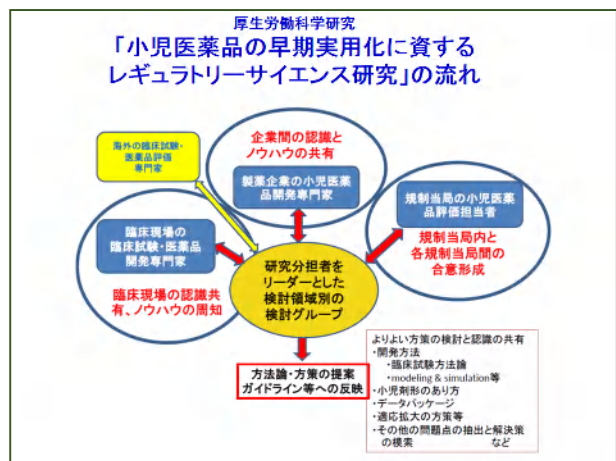
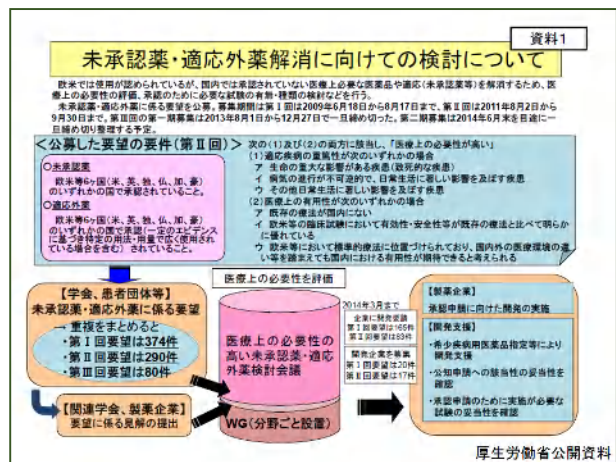
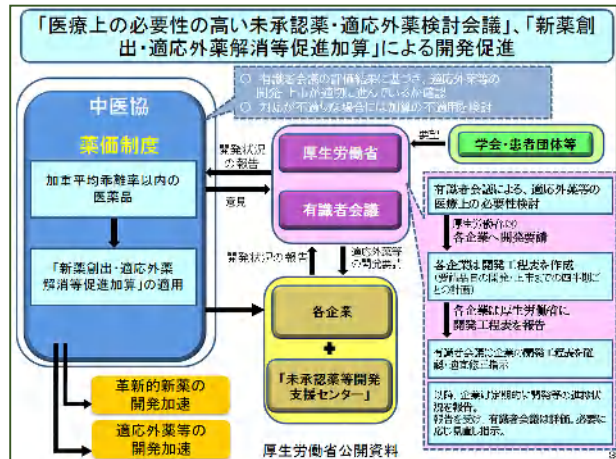
- ・ 適応外使用解決と小児治験推進を学会のミッションのひとつとし各方面に働きかける
- ・ 適応外使用医薬品全体の類型分け、優先順位付けとそれぞれの解決策を模索
- ・ 試薬、化学合成医薬品、剤形変更、輸入医薬品の問題解決の枠組みづくり
- ・ 小児治験の体制整備への働きかけ
  - － 医師主導治験への積極的取り組み
- ・ 製薬企業へのインセンティブや小児治験要請権(義務化)の法令化についての働きかけ
- ・ 市販後調査・使用実態調査を活用した情報収集の枠組みづくり
- ・ 妊娠及び授乳中の医薬品投与の安全性情報充実に向けての活動
- ・ 一般社会への啓発



交換に基づき行われており、要望の募集の際には、伊藤研究代表者から学会分科会・関連学会の代表専門委員にその情報提供がなされ、領域ごとにプライオリティリストが取りまとめられ、厚生労働省への開発要望が出されてきました。この連携体制により小児科関連では、ほとんどの領域を網羅して開発要望が出されています。平成21年6月以降、第1回募集で374件の要望が、また第2回募集では290件の要望が出され、これらのうち検討会議で「医療上の必要性が高い」とされ製薬企業への開発要望が出された医薬品は、平成26年3月の段階で248適応、また開発企業を募集したのが37適応です。この検討会議が始まって以降、かなりの小児適応が新たに承認されており、小児の適応外薬・未承認薬の問題解決に大きな効果を上げています。しかしながら、この検討会議は、すでに適応外使用が行われている、あるいは海外ですでに承認された医薬品について、後追いで我が国での承認を検討するものであり、これでは海外とのドラッグラグは短くはなっても、なくなることはありません。真にドラッグラグを解消するためには、欧米で採用されている法律も念頭に、成人での開発中、あるいは海外での小児開発検討中の段階で、我が国での開発を検討する枠組みを構築することが必要であると考えています。

我が国の医薬品承認審査機関である医薬品医療機器総合機構は、本邦における小児を対象とした医薬品の審査迅速化及び開発促進の方策を検討する目的で、2011年11月に小児医薬品ワーキンググループを設立し、国内外の取り組みや連携状況について調査・情報収集を行い、国内での対応方針の検討等を進めています。また日本製薬工業協会は、未承認薬等開発支援センターを設立し、製薬企業における未承認薬開発企業等に対する専門的支援や、開発企業の行う承認取得に関する各種業務等への支援を実施しています。また、この協会の医薬品評価委員会臨床評価部会には、小児治験推進グループが組織され、小児用医薬品開発に必要な申請データパッケージの効率化の検討等を実施しています。

私が研究代表者を務める「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」研究班では、これらの皆さんとも連携し、我が国での小児医薬品開発をさらに推進するために、平成27年度までに、小児医薬品開発の推進に必要と考えられるいくつかの重要な課題についてリフレクションペーパーを作成する予定であり、今後、厚生労働省などに対して



も積極的な働きかけを続けていこうと考えています。

現場の先生方にも、学会単位の働きかけや、意見聴取をお願いすることがあるかと思いますが、よろしく願い申し上げます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>