

小児科診療 UP-to-DATE

2017年11月8日放送

医薬品開発のための疾患レジストリー

国立成育医療研究センター 臨床研究推進部
臨床研究ネットワーク推進室長 栗山 猛

今回は、「医薬品開発のための疾患レジストリー」というテーマとなっていますので、背景や小児での取り組みについても一部ですが、お話しさせていただきます。

小児で使用されている医療用医薬品のうち、それら医薬品の添付文書に小児の効能・効果や用法・用量が明確に記載されていない、いわゆる「適応外使用」が全体の60~70%を占めると言われています。しかし、小児の適応が取得されている薬剤のみで薬物療法を実施するのは事実上不可能ですので、医療現場では成人用に開発された錠剤を潰したり、カプセル剤のカプセルを外すなどして小児に投与しているのが実態です。

適応外使用は、医師側において医療訴訟、医療機関側において保険審査による査定、医療費の返還といった問題が生じます。また患者さんにおいては、医薬品副作用被害救済制度の対象外になる可能性もあります。しかし、小児のような採算性の低い医薬品では、開発コストを考慮し、製薬企業も率先して開発しないのが現状です。この適応外使用の問題は世界的に指摘されており、欧米では既に法制化され小児で使用される医薬品の開発が促進されています。（本日は、医薬品と医療機器も含み「医薬品開発」としてお話いたします）

一方で、日本は欧米のような強力な法制度

小児臨床開発の課題と解決に向けて	
【背景】 ・小児で汎用される医療用医薬品のうち、添付文書に小児の用法・用量が明確に記載されていない「適応外使用」が全体の約7割といわれている。 ・小児に投与するための剤形変更（錠剤やカプセルを散剤、水剤に加工）が恒常的に行われ、その安定性や服薬のしやすさなどの科学的な評価がほとんどなされていない。	
<製薬企業側の課題とニーズ> ・小児での開発（特に希少疾患、難病）を進める際に、どこに患者が存在するのか不明 ・採算性が低いため、より安易に開発できる環境が必要 ・製造販売後の調査にも多大（人的、コスト的）な労力を要する	<医療側（研究者）の課題とニーズ> ・新生児から思春期まで含まれる不均一な集団であり、医薬品の剤型や薬物動態等、各年代に応じたきめ細かな検討が必要 ・小児の臨床開発に関わる専門家（生物統計、CRC、DMなど）が臨床現場に不足しているため、臨床試験を自ら企画・実施することが困難
小児領域での迅速に症例の把握が可能となるシステム（レジストリー）と臨床開発を効率的に実施する環境（インフラ）が必要	

はなく、かつ海外と比べて開発コストが高いなどの理由もあり、結果的に小児の開発が遅延する場合も多々あります。

この開発の遅延を解決していくための一つの手段としては、医薬品の有効性・安全性を検証する臨床試験を効率的に実施し、小児医薬品開発にかかるコストを削減することで、製薬企業が早期かつ効率的に医薬品を創出しやすい環境を整備していくことが重要となります。

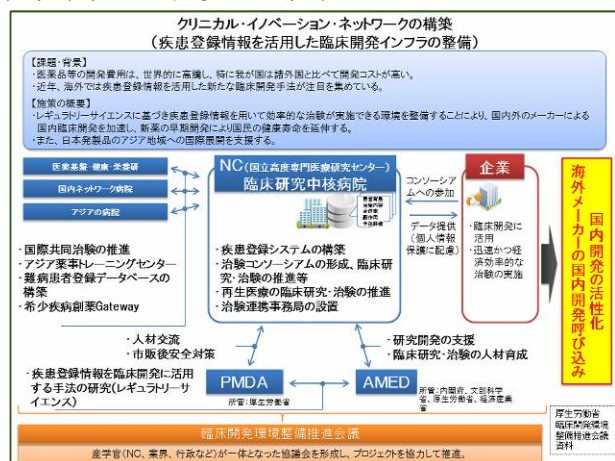
近年、疾患レジストリーを活用した新たな開発手法が提唱され、海外では既に実践されていると言われています。そもそもレジストリーとは、「記録、台帳」といったような意味ですので、疾患レジストリーとは疾患の情報を収集し台帳化、いわゆるデータベース化するというようなものです。

日本でも、ここ数年前から国が主導となり臨床・イノベーション・ネットワーク (Clinical Innovation Network ; CIN) 構想が進められています。これは領域毎に疾患レジストリーを整備するとともに関係機関のネットワークを構築し、国内での医薬品開発の効率化・活性化を促進していくのが目的です。現在、がん領域や精神・神経領域、その他多くの領域で疾患レジストリーの整備が進められ、収集されたデータの活用方法についても議論されています。

小児領域においても、疾患レジストリーを整備し、レジストリー情報を利用して臨床試験を加速化させていく仕組みが必要です。また製薬企業は、承認後に実施される製造販売後の調査にも多大な時間と費用を費やすことから、開発のみに活用できるレジストリーではなく、承認から製造販売後の調査まで幅広く活用可能となる機能を備え、製薬企業や現場の医師などの負担を軽減させていくことも重要です。

一方で、この疾患レジストリーを整備するために患者さんや医療従事者に過度の負担を強いてしまうのは本末転倒ですので、最小限の労力で効率的に情報収集が可能となり、かつ診療に役立つようなシステムを整備していく必要があると思っています。

最近、多くの病院やクリニックで電子カルテの導入が急速に進んでいます。この電子カルテに入力された情報を電子的に収集できれば簡素に情報収集が可能になります。しかし、電子カルテは多くのIT企業、いわゆる電子カルテベンダーが販売しており、ベンダーによってその設計などが異なることから、多くの施設から単純に電子カルテ情報を収集するのは困難です。また、電子カルテに医師が入力した所見や患者さんの経過などの文字情報も現実的には収集できません。というのも電子カルテは医療情報の二次利用を想定して設計されていないからです。また、患者さんが病院を受診する際に先ず症状や状態を問診票に記録すると思います。この問診の情報は、その時の患者さんの症状、状態など貴重な情報であるにも係らず、紙に記入されてしまうことから、



それらの情報が電子的に収集できないのです。

国立成育医療研究センターでは、平成23年から電子カルテベンダーを問わず、電子カルテに格納されている病名情報、薬剤情報、検体検査結果情報の医療情報と状態や症状・徴候といった問診情報をタブレット端末やスマートフォンで入力してもらい収集し、検索・分析可能な情報として管理する小児医療情報収集システム的设计・整備を進め平成27年度末から試行的に稼働させています。なお、入力された問診情報は診察の際に参照することができる仕組みになっており、診療にも役立っています。現在、このシステムを小児総合病院11施設、小児クリニック37施設に導入し、医療情報約25万人分、問診情報約2万人分を蓄積しており、これら情報量は日々更新されています。今は、このシステムの本格稼働を見据えて機能の検証や微調整、収集したデータの品質管理を実施しています。

このシステムで得られた情報により小児での安全対策や収集した情報を疾患毎に振り分けることでレジストリーを構築し、医薬品開発推進のツールとして積極的に活用していきたいと考えています。

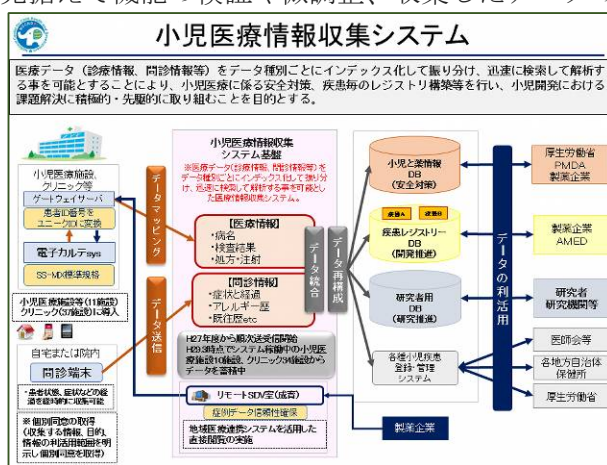
一方、レジストリー情報の活用にはハードルがあります。それは今年に改訂施行された個人情報保護法です。この個人情報保護法で

医療情報が「要配慮情報」として定義され、原則として患者さん本人の同意がなければ第三者への医療情報の提供ができません。疾患レジストリーを活用していくためには、より多くの患者さんの情報が得られなければ有効ではありませんが、日常診療で個々の患者さんに説明し、医療情報の第三者提供の同意を得るのは現実的ではありません。

この医療情報は、医学系研究推進の観点から、いわゆる「研究」であれば個々の同意を得ることなく研究内容の公開と利用目的の明示など、そして拒否権の設定により収集することが可能です。ただし「研究」としての位置づけのみでの適用ですので、医薬品開発のために製薬企業へ情報を提供することは原則不可となります。

国の政策として医薬品開発のためのレジストリー整備が推進されている一方で製薬企業への情報提供が通常では困難な状況になっているのです。これらを解決していくために研究班などが組織され議論されているところです。

先程お話した成育医療研究センターでシステムの設計を開始した頃、疾患レジストリーという概念はあまりありませんでした。我々はシステムを整備していくことで小児医薬品開発や安全対策、そして少しでも日常診療の一助になればと願って続けています。誰のための何のための情報の活用、そして疾患レジストリーなのでしょうか。疾患レジストリーを整備すれば医薬品開発が進むと思われがちですが、それは違うと思います。確かに効率化は図れるかもしれませんが、最終的には個々の医薬品の評価のための試験や調査が必要であり、それらを担うのはヒトです。



レジストリーの整備だけでなく医療機関が連携し強固なネットワークを形成して人的・機能的なインフラ整備もあわせて必要です。

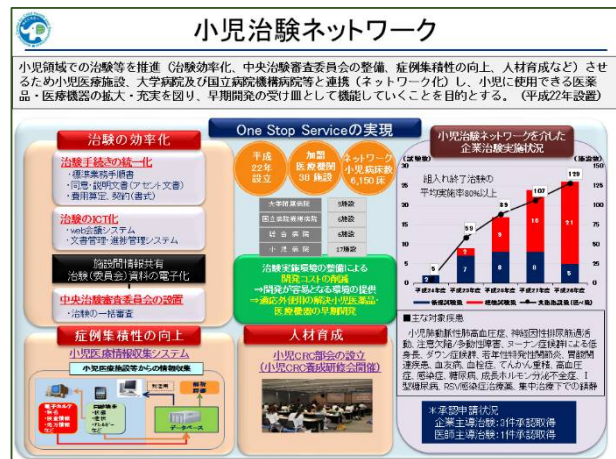
小児では、平成 22 年から小児施設が連携した「小児治験ネットワーク」が整備されています。この小児治験ネットワークの活動を通して、小児医薬品開発の効率化を図っています。

今でも多くの子どもたちが小さい体で病気と向き合っています。そして心細い気持ちになっていることだと思います。でも、その子どもたちの誰もが好きで病気になった訳ではありません。

小児での医薬品開発は、欧米に比べると法制化も含めて整備が遅れていると思いますが、様々な施策を通して日本でも取組みが活発化してきています。国の政策も重要ですが、医療現場でも医薬品開発、安全対策推進に向けた基盤作りが可能だと思います。

医療現場と製薬企業、国が連携して小児医療の向上に取り組んでいくことが重要であると同時に医療従事者として、それらの一翼を担うべきであると考えます。

未来を担う子どもたちのために、我々大人がやらなければならないですね。



未来を担う子どもたちのために
医療現場発の医薬品・医療機器開発、安全対策の推進へ

小児治験ネットワーク
Pediatric Clinical Trials Network

小児治験ネットワーク (Pediatric Clinical Trials Network) から
小児臨床開発ネットワーク (Pediatric Innovation Network) へ発展

今後もご支援ご協力よろしくお願い申し上げます！

「小児科診療 UP-to-DATE」

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