

大規模病院医療データベースを用いた小児における抗悪性腫瘍薬の適応外使用に関する実態調査

○黒田 万由子¹、種村 菜奈枝¹、佐藤 淳子^{1,2}、漆原 尚巳¹

¹慶應義塾大学薬学部薬学科医薬品開発規制科学講座 ²医薬品医療機器総合機構国際協力室

背景

- ◆世界的に小児に対する医薬品使用は“Therapeutic Orphan”として課題になっている
- ◆日本では未承認薬について、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を活用し、承認へ繋げる取り組みが行われている
- ◆しかし、小児医薬品開発が進んでいないのが現状である
- ◆小児の病死1位（2016年）は小児がんであり、抗悪性腫瘍薬は安全域が狭く、薬剤耐性が生じる可能性があるため適正使用が求められる

目的

大規模病院医療データベースを用いて、抗悪性腫瘍薬の小児適応外使用の実態調査を行う

(本研究は、慶應義塾大学薬学部 人を対象とする研究倫理審査委員会にて2018年5月11日に承認を受けた(承認番号:180511-1))

方法

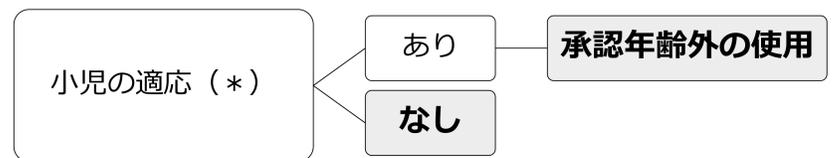
【研究デザイン】記述疫学研究

【データソース】病院医療データベース
メディカル・データ・ビジョン社 (MDV社)
(調査期間: 2016年1月~2017年12月)

【調査対象者】

- 0-14歳の小児患者
- 世界保健機構 (WHO) のATC分類に基づいた抗悪性腫瘍薬の処方を受けた患者

【適応外使用の定義】



*添付文書の「小児等への投与」より判断
4)中川雅生, "Appropriate Drug Use for Children: What a Medical Doctor Must Know When Using and Unapproved or Off-label Drug" Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery.2014. Vol.30(5);498-502

【評価項目】適応外使用に該当する小児患者数 (割合)

▼WHOのATC分類 (L01A/L01B/L01C/L01D/L01X) 毎に小児患者数及び割合 (適応外使用の患者数/ATC分類ごとの患者数) を算出した

結果

【ATC分類別 使用患者数と患者分布】

| L01抗悪性腫瘍薬カテゴリー分類 | 全体 | | | 適応外使用 | | |
|-----------------------|-----|---------|-----------|-------|---------|-----------|
| | 薬剤数 | 患者数 (人) | 年齢中央値 (歳) | 薬剤数 | 患者数 (人) | 年齢中央値 (歳) |
| L01A アルキル化剤 | 11 | 310 | 5 | 3 | 38 | 8 |
| L01B 代謝拮抗薬 | 27 | 395 | 5 | 10 | 32 | 5 |
| L01C 植物アルカロイドとその他の天然物 | 19 | 347 | 5 | 12 | 14 | 9.5 |
| L01D 細胞障害性抗生物質と関連物質 | 20 | 290 | 6 | 10 | 182 | 5 |
| L01X その他の抗悪性腫瘍薬 | 51 | 391 | 8 | 19 | 60 | 9.5 |
| 合計 (患者重複除く) | 128 | 700 | 8 | 54 | 277 | 7 |

- ◆ L01Bで、小児患者数が最も多い
- ◆ L01A・L01B・L01Cは年齢中央値 5歳
- ◆ L01Xは年齢中央値8歳であり、他のカテゴリーと異なる
- ◆ L01Xの薬剤数は最も多く、多様な作用機序の薬剤が多い

【主要な結果のまとめ】

- ◆ 抗悪性腫瘍薬は全部で460薬剤あり、小児患者に処方された薬剤は128剤であった。そのうち54剤は小児適応がなかった。
- ◆ 適応外使用 (承認年齢外) | 小児患者は0-10例 (0-3%)
- ◆ 適応外使用 (適応症なし) | 「L01D 細胞障害性抗生物質と関連物質」で多く(182例,63%)、最多はピラルビシン(140例)

【小児適応外使用】

| L01 抗悪性腫瘍薬カテゴリー分類 | 小児の適応症 | |
|----------------------------|--------------------|-----------------|
| | あり [承認年齢外] 患者数 (%) | なし 患者数 (%) |
| L01A アルキル化剤 | 0 (0) | 38 (12) |
| L01B 代謝拮抗薬 | 10 (3) | 22 (6) |
| L01C 植物アルカロイドとその他の天然物 | 0 (0) | 14 (4) |
| L01D 細胞障害性抗生物質と関連物質 | 0 (0) | 182 (63) |
| L01X その他の抗悪性腫瘍薬 | 1 (0.02) | 59 (15) |
| 合計 (患者重複除く) | 11 | 266 |

| L01D 細胞障害性抗生物質と関連物質 | 小児適応 | | 薬剤毎の患者人数 |
|---------------------|------|-------|------------------|
| | 日本 | U.S.A | |
| アクチノマイシンド | ○ | ○ | 21 |
| イダルビシン | × | ○ | 32 |
| ダウノルビシン塩酸塩 | ○ | 販売なし | 115 |
| ドキシルビシン塩酸塩 | ○ | × | 63 |
| ピラルビシン塩酸塩 | × | 販売なし | 140 |
| プレオマイシン | ○ | × | 4 |
| マイトマイシン | × | × | 4 |
| ミトキサントロン | × | × | 32 |
| エピルビシン塩酸塩 | × | × | 2 (○: あり, ×: なし) |
| 合計 (患者重複除く) | | | 182 |

考察

- ◆ L01A~L01Cの年齢中央値が5であり、小児で最も多いとされる白血病の好発年齢と一致する
- ◆ 適応外使用が最も顕著であった「L01D 細胞障害性抗生物質と関連物質」に属するピラルビシンは海外未承認の医薬品であるため、既存の国内外データを活用した承認取得法 (公知申請等) では小児における適応外使用問題を解決できていない可能性が示唆された
- ◆ ダウノルビシンやピラルビシンで認められた処方傾向から、海外の開発状況に関わらず、日常診療で必要とされる薬剤が存在する

【研究の限界】

- ◆ 本研究に使用したデータベースに含まれる傷病名は保険病名であり、正確な疾患名は不明である。またバイアル製剤の実処方量、投与間隔などの正確な情報を得ることができなかった
- ◆ そのため、これらに基づく適応外使用の判断が難しく、そのような場合は、別のデータソースを用いた別の検討が必要である

結語

- ◆ 抗悪性腫瘍薬の一部は小児適応に関して「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で取り上げられていたが、海外承認されていない薬剤は公知申請等を含めた従来の方法で承認できない場合があり、別の開発方法の必要性が明らかになった
- ◆ 抗悪性腫瘍薬は安全域の狭い薬剤であるため、有効かつ安全な小児医療を提供するためにも、小児医薬品開発が促進されることが望まれる