

あった)であった。一方、五苓散坐薬の経験は、24名であった。すなわち、70名(75%)が五苓散注腸の経験があり13名(14%)が五苓散坐薬の経験があり11名(11%)が五苓散注腸と五苓散坐薬両方の経験あるとの結果であった。症例数は、具体的な数値の記載されている場合と概算が記載されている場合があり絶対数は確定できなかった。しかしながら、図一3、4に示されるように100名以上が注腸例82例中41例また坐薬例24例中15例と多くの臨床例があることが明らかとなった。その臨床効果は、ほとんど効果ありとしている。また有害事象は使用例において全く認められなかった。

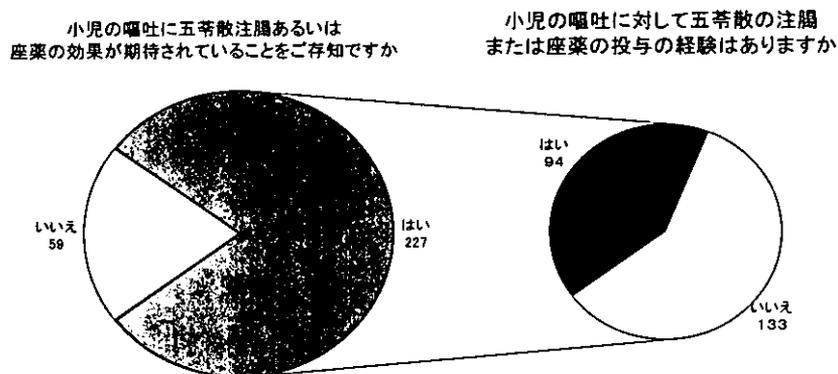
五苓散の注腸または坐薬の臨床成績を認識している小児東洋医学会会員227名に対して五苓散坐薬の市販化を望むかどうか質問をした。結果は、図一5の如く220名(97%)が「はい」と解答した。

D. 考察

今回のアンケート調査は、対象が小児の東洋医学を専門的に勉強している小児東

洋医学会の会員であるというバイアスはあるにせよ、79%の会員が五苓散の注腸あるいは坐薬の臨床知見を認識していた。さらに、79%の内41%94名の会員が実際に五苓散の注腸あるいは坐薬の使用経験があることが明らかになった。この事実は、アンケート調査前の我々の予想を超えるものであった。さらに、驚くべきことに、絶対数は明確ではなかったが、多くの症例に五苓散が注腸あるいは坐薬として投与されており、良好な臨床効果(鎮吐効果)が得られ有害事象も認められなかったことが明らかとなった。

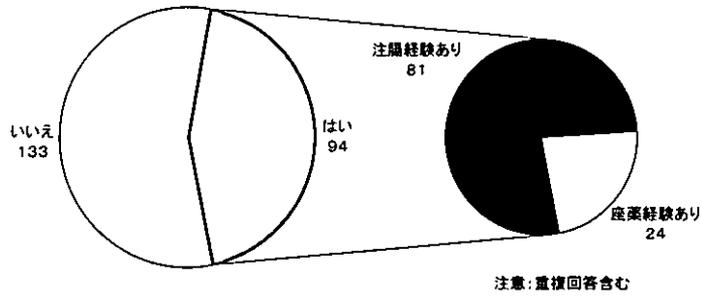
今回のアンケート調査を踏まえて、今後臨床治験を組むかどうか検討すべきと考える。臨床治験を組むときにいくつかの問題点が存在すると思われる。それは、五苓散坐薬は、西洋薬と異なり、1度調剤すると力価が低下しやすく、保存期間が短く、また保存方法を他の坐薬より厳密にしなければならないことが一点である。また実際の製剤化にするにあたっては、小児の嘔吐の季節性(冬に圧倒的に多い)も考慮されなければならないと思われる。



図一1

小児の嘔吐に対して五苓散の注腸または座薬の投与の経験はありますか

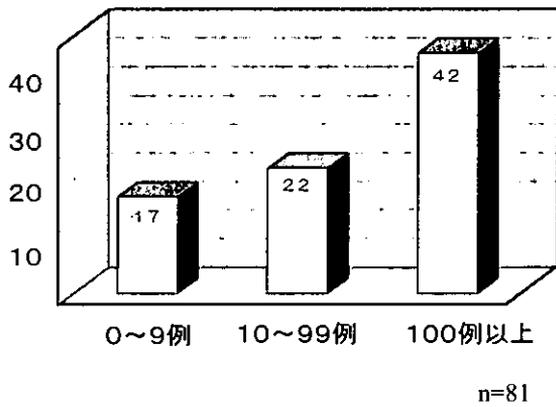
注腸または座薬の経験ですか



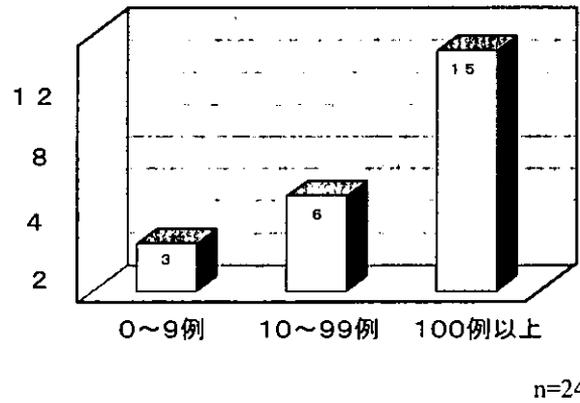
図—2

五苓散注腸投与症例数

五苓散座薬投与症例数



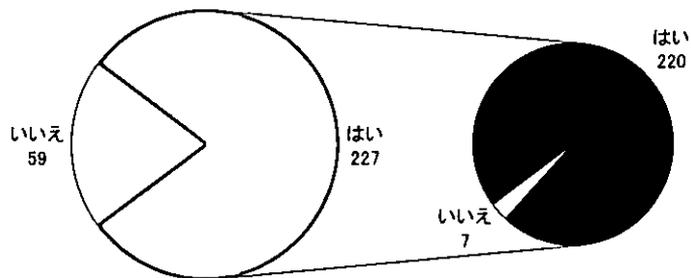
図—3



図—4

小児の嘔吐に五苓散注腸あるいは座薬の効果が期待されていることをご存知ですか

五苓散座薬の市販化を望みますか



図—5

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）

平成 15 年度分担研究報告書

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(H15-リスク-004)

（主任研究者）大西鐘壽（香川医科大学名誉教授、高松短期大学教授）

小児医薬品調査研究班による研究報告書

20. 小児リウマチ学会

研究課題 小児リウマチ性疾患適応外医薬品の用法・用量に関する研究

（小児医薬品調査研究班代表専門委員）

横田俊平（横浜市立大学医学部・小児科）

共同研究者 前田基晴（杏林大学・小児科）

武井修治、今中啓之、前野伸昭（鹿児島大学・小児科）

森 雅亮、片倉茂樹、今川智之（横浜市立大学医学部・小児科）

研究要旨

我々は平成 13 年度に作成した、小児リウマチ性疾患における適応外医薬品のプライオリティリストのうち、昨年度は「若年性特発性関節炎におけるメトトレキサート(MTX)の適応外使用」についての申請基礎資料を作成した。その後、小児科学会とリウマチ学会から要望書を戴き、製薬会社の全面的協力を得て、関連書類を厚生労働省に提出するに至った。本年度は「小児リウマチ性疾患全般におけるシクロホスファミド(CPA)の適応外使用」の承認に向けた申請基礎資料を作成した。

A. 研究目的

昨年度に引き続き、小児リウマチ疾患に用いられる医薬品のうち、保険未承認薬の適応外使用承認へ向けての具体的対策を、優先順位の高い医薬品から検討する。

B. 研究方法

小児リウマチ学会として研究報告について検討した。

C. 研究結果

小児医薬品調査研究班（小児リウマチ学会）の研究報告

- (1) 大規模治験ネットワークで来年度取り組みたいと考えている「候補薬と適応」については、来年度に該当する薬剤はないが、数年以内にはミコフェノール酸モフェチル（Mycophenolate Mofetil）の治験実施を検討中である。
- (2) 適応外使用通知に則った申請準備などの進捗状況、および (3) 製薬会社への具体的な

働きかけの内容と、それに対する製薬企業の対応の状況については以下のようである。

1. 平成 14 年度に作成した申請基礎資料について

平成 14 年度に「若年性特発性関節炎におけるメトトレキサート(MTX)の適応外使用」の申請基礎資料を作成した。平成 15 年度に、小児科学会とリウマチ学会両者から要望書を戴き、製薬会社(ワイス社)の全面的協力を得て、関連書類を厚生労働省に提出するに至った。

2. 本年度の取り組みについて

①本年度は、平成 13 年度に列記したプライオリティリスト(平成 13 年度研究報告書(H13-医薬-027)の 183 頁参照)の(1)から(19)までのうち、現段階で臨床的に最も必要性が高いものとして、(2) SLE 治療におけるシクロホスファミド(CPA)・パルス(IVCY)療法、(12) 皮膚筋炎に対するシクロホスファミド(CPA)・パルス療法、(16)血管炎症候群に対するシクロホスファミド(CPA)・パルス療法、(18) SSc に対するシクロホスファミド(CPA)・パルス療法、の 4 項目を一括して検討した(資料 1 参照)。

②「小児リウマチ性疾患全般におけるシクロホスファミド(CPA)・パルス療法の適応外使用」の概要

小児リウマチ性疾患において、シクロホスファミド・パルス療法は、その効果、副作用を十分に検討した上で、またこれまで標準的に使用されてきたステロイド薬との比較の上で、安全かつ効果的な治療法である。シクロホスファミドが影響を与える生殖腺への総量は 20~30g 以上といわれているが、通常行われるシクロホスファミド・パルス療法 1 年コースでの積算量は約 4g に過ぎず、その他にも重篤な中・長期的副作用も認められていない。特に、全身性エリテマトーデスでは、WHO の勧告もあり米国で本治療法が標準となっている。今回、我々は小児リウマチ性疾患における本療法の有効性、安全性をエビデンスに基づき検討した。

③「小児リウマチ性疾患全般におけるシクロホスファミド(CPA)・パルス療法」についての基礎資料~適応外使用通知に則っての申請資料チェックリストの作成(資料 2)

・資料 2 に詳細を記した。

D. 考察および結論

昨年度の本研究で「医療上の重要性(有効性、安全性)」、「現時点での認識」を EBM に照合して検討した「若年性特発性関節炎におけるメトトレキサート(MTX)の適応外使用」関連資料を、製薬会社(ワイス社)の全面的協力を得て、厚生労働省に提出することができた。現在、当局の動向を見守っている状況である。また、本年度は臨床的に必要性が高い「小児リウマチ性疾患全般におけるシクロホスファミド(CPA)・パルス療法」についての基礎資料を作成したが、この資料に基づき適応外申請を検討したい。

E. 平成 16 年度の研究計画

・当初本年度に行う予定であった、以下の 2 つの薬剤について適応外使用に必要な基礎資料をチェックリストに沿って作成する予定である。

1)小児期発症全身性エリテマトーデス(SLE)に対するメチルプレドニゾン (mPSL)パルス療法

2)全身型 JIA 治療におけるシクロスポリン A (CsA) 療法

資料1 平成13年度に挙げた、小児リウマチ性疾患における適応外使用医薬品一覧

- 1) 若年性特発性関節炎におけるメトトレキサート(MTX)：終了
- 2) 小児期発症全身性エリテマトーデス(SLE)の寛解導入療法および再燃時治療としてのメチルプレドニゾン(mPSL)パルス療法
- 3) SLE治療におけるシクロホスファミド・パルス(IVCY)療法：申請資料作成完了
- 4) 全身型JIA治療におけるシクロスポリンA(CsA)療法
- 5) 関節型JIAに対するミゾリビンの効果
- 6) 関節型JIAに対するアザチオプリンの効果
- 7) 関節型JIAに対する金製剤をはじめとする免疫調整剤
- 8) 難治性全身型JIAに対する大量 γ グロブリン療法
- 9) SLEに対するプレドニゾンとアザチオプリンあるいはミゾリビンの併用療法
- 10) 難治性皮膚筋炎(DM)における大量 γ グロブリン療法
- 11) DMの初期治療におけるメチルプレドニゾン・パルス療法
- 12) DMに対するMTX少量パルス療法
- 13) DMに対するシクロホスファミド・パルス療法：申請資料作成完了
- 14) シェーグレン症候群におけるプレドニゾン内服治療
- 15) 混合性結合組織病に対するメチルプレドニゾン・パルス療法
- 16) ベーチェット病におけるサイクロスポリンA治療
- 17) 血管炎症候群に対するシクロホスファミド・パルス療法：申請資料作成完了
- 18) 全身性強皮症(SSc)に対するメチルプレドニゾン・パルス療法
- 19) SScに対するシクロホスファミド・パルス療法：申請資料作成完了

・見直しについては、日本リウマチ学会小児リウマチ常設委員会内で検討中。

資料 2. 「小児リウマチ性疾患全般におけるシクロホスファミド(CPA)・パルス療法」
についての基礎資料～適応外使用通知に則っての申請資料チェックリストの作成～
シクロホスファミド

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果(対象疾患)、対象患者数	
a. 医薬品名(一般名・商標名)	一般名:シクロホスファミド、商標名:エンドキサン
b. 剤型	注射剤
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい
d. 対象年齢	生後 4 歳頃から 15 歳までの小児期全般
e. 効能・効果、対象疾患	全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎、血管炎症候群、全身性強皮症など小児リウマチ性疾患全般
f. 年間症例数の予測(5 万例を超えるか?)	これまでの頻度報告に基づくと、症例数は 1 万例程度
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	開発企業:塩野義製薬株式会社 販売企業:塩野義製薬株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認:有、承認年月日:1992 年 3 月 3 日 小児での承認:無 開発状況(製剤追加の場合も含む): 小児では承認に向けての動向はない。
c. 海外での開発・販売企業	旧西ドイツのアスタ・ウェルケ社(現ドイツ パクスター社) 研究所で Cyclophosphamide として開発、Endoxan 錠として発売。(ドイツ、オーストラリア、オランダ、フランス) 米国では Brand Name: Cytoxan
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況(添付資料 1 参照)	成人での承認:有 承認年月日:1958 年 12 月デンマークが最初。1965 年ドイツ 小児での承認:無
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	エンドキサン P 錠
b. 効能・効果、対象疾患	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫、悪性リンパ腫(ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫)、乳癌 急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍(神経芽腫、網膜芽腫)、骨腫瘍 ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、結腸癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、 絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎)、横紋筋肉腫、 悪性黒色腫
c. 用法・用量	[点滴静注] 1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解 (1)単独で使用する場合 通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として 1 日 1 回 100mg を連日静脈内に注射し、患者が耐えられる場合は 1 日量を 200mg に増量する。総量 3000～8000mg を投与するが、効果が認められたときは、できる限り長期間持続する。白血球数が減少してきた場合は、2～3 日おきに投与し、正常の 1/2 以下に減少したときは、一時休薬し、回復を待って再び継続投与する。間欠的には、通常成人 300～500mg を週 1～2 回静脈内に注射する。必要に応じて筋肉内、胸腔内、腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。また、病巣部を灌流する主幹動脈内に 1 日量 200～1000mg を急速に、あるいは、持続的に点滴注入するか、体外循環を利用して 1 回 1000～2000mg を局所灌流により投与してもよい。なお、年

	<p>齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(2)他の抗腫瘍剤と併用する場合 単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。</p> <p>2. 造血幹細胞移植の前治療</p> <p>(1)急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の場合 通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として、1日1回60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与する。</p> <p>(2)重症再生不良性貧血の場合 通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として、1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。</p> <p>(3)悪性リンパ腫の場合 通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として、1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。 患者の状態、併用する薬剤により適宜減量すること。</p> <p>(4)遺伝性疾患(免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患: Wiskott-Aldrich 症候群, Hunter 病等)の場合 通常、シクロホスファミド(無水物換算)として、1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間又は1日1回60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与するが、疾患及び患者の状態により適宜減量する。 Fanconi 貧血に投与する場合には、細胞の脆弱性により、移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので、総投与量 40mg/kg(5～10mg/kgを4日間)を超えないこと</p>
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	<p>【警告】 本剤とペントスタチンを併用しないこと。[外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により、心毒性が発現し死亡した症例が報告されている。]</p> <p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>1. ペントスタチンを投与中の患者 [「3.相互作用」の項参照]</p> <p>2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</p> <p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 肝障害のある患者[肝障害が増悪するおそれがある。] (2) 腎障害のある患者[腎障害が増悪するおそれがある。] (3) 骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある。] (4) 感染症を合併している患者[骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。] (5) 水痘患者[致命的な全身障害があらわれることがある。] (6) 高齢者 [「5.高齢者への投与」の項参照]</p>
e. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	<p>(1)若年性特発性関節炎の患者に本薬剤を使用すると保険でカットされてしまう。</p> <p>(2)患者が有効な治療をうける機会を損失している。</p>
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況	
米国の状況	未承認
EU 諸国の状況	承認状況: 1965年承認(ドイツ)、ベルギー、フィンランド他 [対象疾患] 関節リウマチ * EU 諸国における添付文書の記載は、有効性と安全性について書かれているが、日本の添付文書の効能効果のように、保険診療上でこれを逸脱すると使用できないというような性格のものではない。

5. エビデンスのレベル	
Cochran Review の評価	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cyclophosphamide appears to have a clinically and statistically significant benefit on the disease activity of patients with RA, similar to some disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) such as antimalarials or sulfasalazine, but lower than methotrexate. Toxicity however is severe, limiting its use given the low benefit-risk ratio compared to other antirheumatic agents. 2. Cyclophosphamide regimen treatment is a form of care in neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus with no evidence to prove better effectiveness and safety when compared with methylprednisolone. This systematic review found no randomised controlled trials and its findings must be interpreted as 'no evidence of effect' and not as 'evidence of no effect'. 3. Until future RCTs of newer agents are completed, the current use of cyclophosphamide combined with steroids remains the best option to preserve renal function in proliferative LN. The smallest effective dose and shortest duration of treatment should be used to minimise gonadal toxicity, without compromising efficacy.
Cochran Review の採用文献	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, et al. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis (Review). 2. Trevisani VFM, Castro AA, Neves Neto JF, et al. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus (Review). 3. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, et al. Treatment for lupus nephritis (Review).
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
Textbook of Pediatric Rheumatology (第4版)、pp.125-126, 430-434、2001 Evidence Level: IV	シクロホスファミドは単核細胞や細胞性免疫に作用して、抗炎症作用を発揮する。本薬剤には毒性があることが知られており、これまで副作用の報告された副作用の研究も少なくない。しかし、血管炎症候群症例をはじめリウマチ性疾患における有用性についても最近多く言及されている。有効性と安全性についての総論的な解説がなされている。
Adolescent Rheumatology (第3版)、pp.119-120, 312-314、1999 Evidence Level: IV	シクロホスファミドは、SLE、慢性増殖性糸球体腎炎や血管炎症候群で一般に使用されるアルキル化剤である。この薬剤は多くの副作用の報告があるが、月一度のパルス療法の施行により副作用を最小限に抑えることができる。各リウマチ性疾患について、その使用状況と有効性について述べている。
Fox DA, McCune WJ. Immunosuppressive drug therapy of systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 1994;20:265-99 Evidence Level: IV	全身性エリテマトーデスに対する免疫抑制薬療法についての総論。シクロホスファミドをはじめとした免疫抑制薬の有効性と安全性について述べている。シクロホスファミドは全身性エリテマトーデスにおいて有効な薬剤の一つであることが示されている。
Nashel DJ. Mechanisms of action and clinical applications of cytotoxic drugs in rheumatic disorders. Medical Clinics North America 1985, 69:817-40. Evidence Level: IV	全身性エリテマトーデス、結節性多発性動脈炎、またはウェゲナー肉芽腫症といった特定のリウマチ性疾患における疾患活動性の抑制不能は、致命的な転帰をとる可能性を著しく高めることがある。リウマチ性疾患の治療における抗癌剤の使用について独断的な見解を打ち出すような、優れたデザインの比較試験はほとんど行われていない。しかし、挙げた文献を含め、既存文献を検討することで、特定の疾患に対する治療薬の選択において理論的な判断を下すことができる。
この他、7編の関連文献あり。	

5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容	
① PK データ (対象とする年齢の小児の PK データはない)	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Boddy AV, Yule SM,. Metabolism and pharmacokinetics of oxazaphosphorines. Clin Pharmacokinetics 2000;38(4) 291-296 Evidence Level: IIa	シクロホスファミドの体内の吸収、分布、代謝、排泄、薬物動態についての一般的な解析がなされている。
Kovarsky J. Clinical pharmacology and toxicology of cyclophosphamide: emphasis on use in rheumatic disease. Semin Arthritis Rheum 1983;12:359 Evidence Level: IV	シクロホスファミドの臨床的な薬効作用と毒性作用について、リウマチ性疾患を対象に検討されている。ここではリウマチ性疾患に対する有効性が裏付けられるデータが示されている。
② 2重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Guillevin L, Cohen P, Mahr A, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. Arthritis Rheum. 2003;49:93-100 Evidence Level: II a	重度結節性多発性動脈炎および顕微鏡的多発性血管炎に対し、コルチコステロイド(CS)と併用した6回CYパルス投与と12回CYパルス投与とで有効性を比較する試験を実施した。平均(±SD)フォローアップ期間は32±21ヵ月であった。生存分析の結果、12回CYパルス投与群で再発確率が有意に低く(P=0.02、ハザード比[HR]=0.34)、無事象生存率が有意に高かった(P=0.02、HR=0.44)一方で、死亡率には有意差のない(P=0.47)ことが明らかになった。これらの結果から、重度PANおよびMPAに対する6回CYパルス投与の治療効果は、特に再発リスクの点で12回CYパルス投与より劣ることが判明した。
Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet. 1992; 26;340(8822):741-5. Evidence Level: II a	ループス腎炎に対する、メチルプレドニゾンパルス療法とシクロホスファミドパルス療法(長期および短期)との比較試験。シクロホスファミドパルス群はメチルプレドニゾンパルス群より、腎機能の維持に有効であり、より長期間にわたって投与されたほうが、原病の再燃回数も減少させた。
Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1996 Oct 1;125(7):549-57. Evidence Level: II a	ループス腎炎に対し、①メチルプレドニゾンパルス療法群、②シクロホスファミドパルス療法群、③両者群について、腎性寛解の割合、血漿クレアチニンの上昇、腎不全への進行防止について、比較試験が行われた。シクロホスファミドパルス群は、両者群より低いが、メチルプレドニゾン群より明らかに腎性寛解が図れた(62% vs 85% vs 29%)。また、副作用の出現については両者に大きな差異は認められなかった。
この他、10編の関連文献あり。	
③ その他の主たる試験、副反応および症例報告	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Ioannidis JPA, Katsifis GE, Tzioufas AG, et al. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2002;29:2129-35. Evidence Level: II a	特に、全身性エリテマトーデス(SLE)を有する若い閉経前の女性患者における、シクロホスファミド静脈内投与(IC)に誘発された持続的無月経の予測因子を同定した。結論としては、32歳以上の女性では、IC療法が非常に短期間であっても持続的無月経を回避することは困難であり、代替的治療法を考慮すべきであった。毎月IC療法を受けている31歳以下の若い女性の場合では、持続的無月経は、すでに認められている予測因子をもつ患者で主に生じていた。

<p>Lethi HD, Zahir A, Pierre D, et al. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. J Rheumatol. 2002;29:2571-6</p> <p>Evidence Level: II b</p>	<p>炎症性の基礎疾患の治療としてシクロホスファミドの静脈内投与 (IVCY) を受けた女性患者における卵巣機能不全リスクと妊孕性を比較した。結論: 卵巣機能不全リスクは、基本的に IVCY 開始時の年齢に左右された。IVCY 療法中に妊娠する可能性はあるため、効果的な避妊が必須であった。また、IVCY 中止後の妊娠は可能で、対象症例の 3 分の 2 において良好な結果が得られた。</p>	
<p>Apras S, Ertenli I, Ozbalkan V, et al. Effects of oral cyclophosphamide and prednisolone therapy on the endothelial functions and clinical findings in patients with early diffuse systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2003;48:2256-61</p> <p>Evidence Level: II a</p>	<p>全身性硬化症 (SSc、強皮症) における微小血管構造の内皮損傷は、血管内皮細胞の接着分子の増加、および E-セレクトリンやトロンボモジュリンといった血管内皮細胞に関連するサイトカインの増加と関連している。本研究は、初期広汎性 SSc 患者における E-セレクトリンおよびトロンボモジュリンの発現を評価し、また、プレドニゾン療法と併行したシクロホスファミド経口投与が、血管内皮細胞に関連するこれらのサイトカインの濃度と患者の臨床転帰に対して及ぼす効果を調べるためにデザインされた。シクロホスファミドとプレドニゾンの併用療法は、初期の広汎性 SSc の治療に有効である。E-セレクトリンおよびトロンボモジュリンの血中濃度は、血管内皮損傷や内皮の活性の程度を示すだけでなく、SSc の疾患活動性のモニタリングで有用なマーカーとなりうる。</p>	
<p>Petri M, Jones RJ, Brodsky. High-dose cyclophosphamide without stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2003;48:166-173</p> <p>Evidence Level: IV</p>	<p>ステロイド薬および複数の免疫抑制薬に抵抗性の SLE 患者 14 例に、50mg/kg の大量シクロホスファミドを連続 4 日間投与した。著明な臨床症状、SLE 疾患活動性インデックスの改善およびステロイド薬の減量が図れ、各臓器に対して良好な反応を示した。</p>	
<p>この他、72 編の関連文献あり。</p>		
<p>6. 臨床現場での必要性和、なぜ開発が行われていないのか</p>		
<p>臨床現場の必要性</p>	<p>小児リウマチ性疾患全般において上記のように十分なエビデンスが整っており、有効性が安全性の問題より勝っていることは明白である。また、現状 JRA に適応を有する薬剤は副腎皮質ホルモン剤しかなく、本剤成分のシクロホスファミドは白血病、悪性リンパ腫など他の疾患に対する適応ではあるが、小児に対して長期投与を含む豊富な使用経験があり、RA に対する適応を有する本剤を重要な治療選択肢のひとつとすべきと考える。実際に本剤の適応外使用により、これまで難治性と考えられた症例を救済し QOL を上昇させることができた。</p>	
<p>開発が行われなかった理由</p>	<p>①アルキル化剤であり、強い副作用を有するため、慢性疾患への適応については、有効性と安全性を考えた場合には、開発リスクが大きい。 ②小児領域に必要な用量調節可能な散剤はないため、その開発リスクが大きい。 ③成人での適応も有さないため、小児のみの適応取得は、非常に困難であるため。 ④企業としては、対象症例が少ない等の臨床試験の過重及び開発コスト回収の困難性のため。</p>	
<p>7. どのような開発が適切であると考えられるか</p>		
<p>開発へのアプローチ法</p>	<p>その根拠</p>	
<p>適応外使用通知に則った申請</p>	<p>本邦では悪性腫瘍のみの承認であるが、ドイツでは同時に関節リウマチも許可が取れている。今後、企業もしくは医師主導による治験を行うことは困難であり適応外使用 (厚生省健康政策局研究開発振興課長・厚生省医薬安全局審査管理課長の連名による「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」の 1 の (2) 通知) の方法でアプローチしていくことが最良である。</p>	
<p>8. 現在までの働きかけとそれに対する反応</p>		
<p>誰(どこ)が</p>	<p>誰(どこ)に</p>	<p>どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況</p>

横浜市立大学	塩野義製薬株式会社 病院担当者・開発部	口頭にて小児リウマチ性疾患治療における本剤の必要性和効能取得の依頼 6.①③④の理由で進展せず
--------	------------------------	--

資料

財団法人 日本公定書協会 研究成果等普及啓発事業

大西班 「Therapeutic Orphan からの脱却への道 その2」

■日 時：平成16年1月30日(金)

■会 場：アルカディア市ヶ谷 (私学会館)

[研究成果等普及啓発事業]
(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)
実 施 報 告 書

1. 普及啓発事業申請者

所属・職名：香川医科大学・名誉教授、高松短期大学・保育学科教授

氏名：大西鐘壽

2. 研究課題：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

3. 研究会等の実施の概要

平成 16 年 1 月 30 日、アルカディア市谷（私学会館）にて「therapeutic orphan からの脱却への道（その 2）」を主題とするワークショップを開催した。小児科医、製薬企業、薬剤師等（参加者 150 名余）。会場受付での配布資料、主なプログラム、講演内容の要旨は下記のようなものである。

添付資料（当日会場にて配布した資料等と今後配布する予定の資料）

- 1) 要旨集（添付資料 1）
- 2) 大西鐘壽：周産期医療における薬物療法、周産期医学 33 巻増刊号 周産期の治療薬マニュアル別刷（添付資料 2）
- 3) 日本小児臨床薬理学会雑誌 第 16 巻 第 1 号 2003 年（添付資料 3）
- 4) 大西鐘壽：日本における小児臨床薬理学の歴史—過去・現在・未来—、日本小児臨床薬理学会雑誌 第 15 巻 第 1 号 1-52 頁 2002 年（添付資料 4）
- 5) 厚生労働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」(H13-医薬-027) 平成 14 年度 研究報告書（添付資料 5）
- 6) 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」(H13-医薬-027) 平成 13 年度 研究報告書（添付資料 6）
- 7) 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】平成 12 年度 研究報告書 「小児薬物療法の孤児的状态と製薬企業の社会的使命について」 日本小児臨床薬理学会雑誌 2001; 14: 149-157.（添付資料 7）
- 8) 厚生科学研究 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」平成 10～12 年度 総合研究報告書 日本小児臨床薬理学会雑誌 2001; 14: 135-148.（添付資料 8）

主なプログラム

- 1) 適応外使用医薬品等のチェックリストの活用について
「小児循環器領域」 中川雅生先生（滋賀医科大学治験センター）

「小児腎臓病領域」 本田雅敬先生（八王子小児病院副院長）
「未熟児新生児領域」 伊藤 進先生、他（香川医科大学 小児科学講座教授）

2) 小児治験の要請権の立法化

「欧米における最近の動向」 中村秀文先生（国立成育医療センター治験管理室長）

3) 大規模治験ネットワーク関係

「今年度から開始された大規模治験ネットワークについて」

内田毅彦先生（日本医師会治験促進センター 科学技術部長）

4) 効果的医療技術の確立推進臨床研究関係

「小児血液腫瘍領域」 牧本 敦先生（国立がんセンター中央病院小児科）

「小児神経領域」 大澤真木子先生（東京女子医科大学小児科 教授）

「小児麻酔領域」 中村秀文先生（国立成育医療センター 治験管理室長）

5) 新薬臨床評価ガイドライン関係 座長 横田俊平先生

「小児期の薬物代謝とその特異性」 大西鐘壽先生（香川医科大学 名誉教授）

講演内容の要旨

1) 適応外使用医薬品等のチェックリストの活用について

「小児循環器領域」 中川雅生（滋賀医科大学治験センター）

平成 13 年 4 月（医薬審第 1334 号「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」施行から平成 15 年 12 月までの医薬品承認状況（審査報告書ベース）によれば全承認医薬品数 149 品目の内、小児用医薬品は 19 品目（国内で小児治験/臨床試験実施 9 品目、研 4 号医薬審 104 号（2 課長連名適応外使用通知）は 4 品目、稀少疾病用医薬品 2 品目、医薬審 107 号（再審査期間中の通知）1 品目、テロ対策に伴う迅速審査 3 品目）、小児循環器疾患用医薬品として 2 品目（急性期川崎病ガンマグロブリン 2g/kg 単回投与新用量医薬品、動脈管依存性先天性心疾患に対する PGE1-CD 新効能医薬品、新用量医薬品）の成果について報告され、今後の承認申請に向けての活動方針が述べられた。

「小児腎臓病学会の取り組み」 本田雅敬（八王子小児病院副院長）

「今日の小児治療指針」に記載されている 48 品目中添付文書に適応外使用の 15 品目について小児腎臓病学会評議員 61 人にアンケート調査（2000）結果を報告するとともに 2001 年の再調査による適応拡大を望む医薬品絞込みにより 5 品目のチェックリスト作成が行われ、海外での状況、Cochrane Review、エビデンス、教科書、問題点、の 5 項目の分析結果とそれに基づく今後の活動方針が報告された。

「適応外使用医薬品のチェックリストの活用法」—未熟児新生児領域（その作成も含めて記号）— 伊藤進、他（香川医科大学 小児科学講座教授）

未熟児新生児に汎用されていると考えられる医薬品を 2002 年度版「日本医薬品集」の記載事項に基づき、①未熟児新生児に対して用法・用量の記載あり、②慎重投与の記載あり、③記載なし、不詳、④安全性の確立、⑤投与

しないことが望ましい、⑥禁忌の記載あり、に分類した。これらの内、適応症および用法・用量の記載がない医薬品を選定した。未承認薬 119 品目の使用の有無とその理由、これら 119 品目以外の未承認薬について 192 名に問い合わせを行った。回収率は 52.6%(101 名)。「他に治療薬がないため」は 56 品目中、上位 8 薬剤はグルコン酸カルシウム、重炭酸ナトリウム、アシクロビル、ビタミン K2 静注製剤、ビタミン K2 経口製剤、ヘパリンナトリウム、インスリン、エピネフリン、であった。他に治療法がないために適応外でも使用されているという薬剤が多く、保険診療の問題で使わないという薬剤は極めて少ないということが明らかになった。

2) 小児治験の要請権の立法化

「小児治験の要請権の立法化－欧米における最近の動向－」 中村秀文（国立成育医療センター治験管理室長）

米国における、Pediatric Rule、FDA 近代化法や Pediatric Pharmacology Research Unit 等の整備、Best Pharmaceuticals for Children Actの制定(2003)により 6 ヶ月の専売権の延長というインセンティブの実施期間の延長のみならず、既に特許期間切れの医薬品については公費による治験実施体制を整備し、更に Pediatric Research Equity Act of 2003 が上院を通過し、大統領がサインしたことにより、小児治験の要請権が FDA に正式に付与された。EU においても同様の動きが見られることが披露された。このまま推移すれば、諸外国と日本との格差は広がる一方である。本邦では少子高齢化が一段と進み、合計特殊出生率が 1.29 に迄減少し、国家戦略として小児の諸々の問題の解決に向けた強力な施策を速やかに実施することが益々焦眉の急となってきた。

3) 大規模治験ネットワーク関係

「今年度から開始された大規模治験ネットワーク」 内田毅彦（日本医師会治験促進センター科学技術部長）

新GCP実施に伴い国内での治験数の減少(治験の空洞化)、医薬品産業の国際的競争力と医療の質の低下が懸念され、2002 年医薬品産業ビジョンが打ち出され、大規模治験ネットワーク構想が 2003 年厚生労働科学研究費補助金による治験推進事業(医師主導型治験タイプ)が実施に移された。画期的な医薬品等の創製に資するため、治験に関連する環境を整備し質の高い治験を速やかに実施することが可能となる体制を作り上げ、我が国の治験を推進する事により、健康福祉関連施策の高度化に資することを目的としている。日本医師会促進センター組織運営図が示された。治験薬決定の手順は日本医学会分科会(日本小児科学会が該当)へ治験候補薬の推薦を依頼し外部委員会による選択の討議を経て当センターにて最終決定を行う。推薦基準は欧米で標準的に使用されているながら国内で速やかに薬事法上の承認を受けることが望ましい薬剤であること。平成 15 年度はがん疾患、小児疾患、循環器疾患領域の治験を計画し、治験薬決定基準は、①治療薬として必要性が高い、②承認申請等の企業の内諾、③治験実施の準備が年度内に可能で実現性がある、④企業主導型の治験の実施・計画がないこと、以上の条件を満たす「小児疾患はクエン酸フェンタニルの小児に対する全身麻酔の補助としての効能追加」が治験候補薬として決定された。実施医療機関決定の手順、今後の予定が述べられた。

4) 効果的医療技術の確立推進臨床研究関係

「小児血液腫瘍領域」 牧本 敦（国立がんセンター中央病院小児科）

我が国の小児がん臨床試験体制の立ち遅れは著しく、海外で標準治療と考えられている治療が認知されず、

個々の抗腫瘍薬剤の保険適応も十分ではない。欧米の先進的治療法や新規治療薬を、質の高いエビデンスを示しつつ我が国に早急に導入することは、国民福祉に貢献する重要課題である。このような現状を打破し、我が国の小児がん臨床試験体制の整備を促進するために、①横紋筋肉腫、神経芽腫等の小児肉腫に対する標準的治療法の開発と普及、②質の高い小児がん多施設臨床試験を実施しうる基盤の構築、③再発肉腫に対する新規治療法の開発(医師主導型試験の推進)、以上の根拠に基づく医療の精神を遵守した活動は、単に臨床試験の結果の還元にとまらず、その過程で全国の各医療機関における小児がんの治療水準をリアルタイムに向上させ、実際の患者診療へ成果を還元できるという相乗的な効果も期待される。

「小児神経領域」 大澤真木子 (東京女子医科大学小児科教授)

小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究における研究対象と方法は以下のようである。けいれん発作重積症または頻発状態(けいれん発作が1日に数回以上反復し、間欠期に意識の回復している状態、てんかんでは入院のうえ何らかの対処を必要とした状態)、生後1カ月以上16歳未満の小児、調査期間(1991-2002.10.)、ミダゾラム静注療法を行った479発作機会。以上の項目について、重積型分類、重積発作型分類、ミダゾラム対象の原因別年齢分布等についての分析した結果とミダゾラム静注の最終効果(消失288機会60.1%)と原因別、発症時年齢別の効果についての報告等があり、問題点として、「保険適応拡大」の究極の目的を明確にする必要性が明らかになった。未熟児、新生児におけるけいれん重積治療の実態についても報告された。

「小児麻酔領域」 中村秀文 (国立成育医療センター治験管理室長)

新生児及び小児(6歳以下)におけるクエン酸フェンタニルの投与量、有効性の確認と安全性の評価-非対照、非盲検試験-静注用クエン酸フェンタニルの治験実施の背景は、①小児・新生児領域における麻酔補助薬・鎮痛薬として教科書やガイドラインで認められた医薬品で、②海外では多くの国で小児に対して承認され、③日本の添付文書においては「小児における安全性は確立していない、特に2歳以下に対しては「禁忌」である。又、適応が限定され、④日本麻酔学会、日本未熟児新生児学会より、早期承認のプライオリティが高い。治験の目的は、適応は麻酔の補助、海外で承認され、また国内外で推奨されている小児用の用法・用量とその有効性の確認、小児、特に新生児を含む2歳以下における安全性の評価、欧米における小児データとあわせて、小児に対する適応拡大を行い禁忌をはずすことを目的とする。プロトコール作成の背景、プロトコールの概要の詳細について(1)から(5)が紹介された。有効性の評価(1)と(2)、安全性の評価、治験として実施するための準備、製薬企業・委託先との連携、臨床試験のインフラ整備について紹介された。

5) 新薬臨床評価ガイドライン関係

「小児期の薬物代謝とその特異性」 大西鐘壽 (香川医科大学名誉教授、高松短期大学保育学科教授)
具体的な代表的医薬品としてアセトアミノフェン、イリノテカン、メチルキサンチンを例に挙げて、それらの体内動態に関与する、第Ⅰ相反応及び第Ⅱ相反応の薬物代謝酵素系の個体発生的発達の変動、薬物輸送体と体内分布、核内受容体、薬物受容体、遺伝子多型等の state of the art について、詳細な図表を付した資料を配布して講演を行った。

4. 普及啓発事業の成果

普及啓発事業の成果とワークショップ開催のご案内その他の関連資料は以下のようである。

本邦では薬事法上、医療用医薬品の承認は原則禁止（規制）であり、その上、製薬企業による承認申請は自由意志に委ねられた申請主義で行われ、不採算の小児用医薬品が永年に亘って therapeutic orphan の状況におかれてきた。

平成 6 年 9 月 9 日日本小児科学会薬事委員会は小児薬物療法の実態調査を開始し、平成 8 年に、その結果を纏めて日本小児臨床薬理学会雑誌に掲載し、以来、therapeutic orphan の問題解決に向け啓蒙運動を行ってきた。平成 10 年度から、厚生科学研究の医薬安全総合研究事業で取り上げられ、小児の適応外使用医薬品を始め諸々の問題解決に向けて研究が開始された。それに対応して、平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」及び医薬審第 107 号「再審査期間中の医薬品の取扱いについて」通知が出された。平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審題 1335 号「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」が発出され、平成 13 年 4 月 1 日から実施に移された。平成 12 年 12 月 27 日付け厚生省令第 151 号「再審査に係る市販後調査の見直し」という製薬企業に対するインセンティブを付す施策が出された。厚生労働省医政局より平成 14 年度から「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」が開始された。平成 14 年 7 月に薬事法の改正により医師主導型治験の道が開かれ、平成 15 年 12 月から日本医師会治験促進センターが設置され「大規模治験ネットワーク」による「医師主導型治験」の治験薬の選定がされ、実施に移された。永年の懸案であった therapeutic orphan からの脱却への根本的解決に向けた道が開かれつつある。

これら一連の施策は、医薬安全局（現医薬食品局）の審査管理課を始め医政局の研究開発振興課等の関係部署の担当官のご尽力の賜物である。それと同時に平成 10 年度から開始された大西班の分担研究者及び小児医薬品調査研究班（日本小児科学会 20 分科会代表専門委員）が一丸となって研究に取り組み努力され、更に、平成 12 年 12 月 8 日（申請者大西鐘壽）、平成 14 年 2 月 13 日（申請者上田慶二）、平成 14 年 12 月 13 日（申請者大西鐘壽）、平成 16 年 1 月 30 日（申請者大西鐘壽）の計 4 回に亘り財団法人日本公定書協会の普及啓発事業において規制当局、製薬企業、小児科医、マスコミその他に向け研究成果を発表し小児薬物療法の有効性と安全性の確立をすべく訴えてきた成果である。

具体的には、その間に「未熟児の無呼吸発作に対するテオフィリン療法」を代表とする種々の適応外使用医薬品が承認された。しかし公知の医薬品の承認申請の事務的な手続が複雑な上に、対象患者数が極めて少ないにも拘らず、薬価の算定基準が成人と同じである等早急に改善すべき重要な問題が残されている。

その上、小児の適応外使用医薬品等の問題解決に取り組む基盤である小児医療体制は、一部の例外を除けば脆弱そのものであり、その改善が焦眉の急である。適応外使用医薬品、個人輸入医薬品、試薬からの転用、病院薬局製剤等の問題解決に向け、病める子供達に光を当てるべく、製薬企業の積極的な行動が開始されることを期待し、国の将来を担う子供の心身の健全な発育と社会性を育むために小児医療体制の改善を国策の大きな柱に据えた長期的展望に立った施策が持続的に実施されることが切望される。

今後は、マスコミ等を介して小児の医薬品の有効性と安全性を確立するために治験の重要性を国民に啓蒙して、それに対する協力を得る努力も必要である。今後とも、財団法人日本公定書協会の研究成果等普及啓発事業を大いに活用することの重要性が再認識されるところである。

以下は普及啓発事業への参加を呼びかけた文書とプログラムである。

関係各位

拝啓

秋も深まりましたが、各位におかれましては、益々ご清祥の御事と拝察しお慶び申し上げます。

さて、薬事委員会は平成 6 年 9 月 9 日から小児薬物療法の実態調査を開始し、調査結果を平成 8 年日本小児臨床薬理学会雑誌に掲載し、以来、therapeutic orphan の問題解決に向けて歩んで参りました。平成 9 年ワシントン DC で The Therapeutic Orphan – 30 years later が開催され、日米 EU 三極の小児科学会の働き掛けにより ICH が E-11 として小児用医薬品の問題を正式に取り上げることになり、平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審 1335 号「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」が出され、平成 13 年 4 月 1 日から実施に移されました。

また、厚生科学研究として平成 10～12 年度に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」を日本小児科学会薬事委員会、小児科学会分科会の代表専門委員（小児医薬品調査研究班）、小児臨床薬理学会等で組織した班が取り組みを開始し、引き続き平成 13 年度から「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」等の厚生労働省関係の幾多の小児用医薬品に関する研究が現在平行して実施されております。

その間、厚生労働省からは、平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号・医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」並びに医薬審第 107 号「再審査期間中の医薬品の取扱いについて」、平成 12 年 12 月 15 日付け上述の医薬審 1335 号、平成 12 年 12 月 27 日付け厚生省令第 151 号「再審査に係る市販後調査の見直し」等の施策が実施され、また創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業等も行われてきました。

しかしながら、本邦では薬事法上、医療用医薬品の承認は原則規制であり、その上、製薬企業による承認申請は自由意志に委ねられた申請主義で行われ、不採算の小児用医薬品が永年に亘っておかれてきました therapeutic orphan の状況の解決には容易に結び付きませんでした。これに対し、厚生労働省により平成 13 年度から「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」が開始されたことは高く評価されます。また、刮目すべきは、薬事法が改正され「医師主導型の臨床試験」が可能となり平成 15 年度からは「大規模治験ネットワーク」その他により、永年の懸案であった therapeutic orphan からの脱却への根本的解決に向けた道が開かれようとしております。

小児臨床現場の積年の諸々の問題解決に向け、病める子供達に光を当てるべく、小児医療関係者並びに製薬企業の積極的な行動が開始されることが期待されております。国の将来を担う子供の心身と社会性を育むために小児医療の改善を国策の柱に据えた施策が持続的に実施されることを願って、この度、同封のポスターにありますように、財団法人日本公定書協会普及啓発事業を企画致しました。各位におかれましては、年末で何かとご多忙の折とは存じますが、万障お繰り合わせの上ご参加とご意見を賜りますようお願いとご案内をさせていただきます。

敬具

財団法人 日本公定書協会 普及啓発事業 医薬品等医療技術リスク評価安全総合研究事業 (H15-リスク-004)

「Therapeutic Orphan からの脱却への道 その2」

日時:平成16年1月30日(金)10:25-17:00

場所:アルカディア市ヶ谷私学会館、〒東京都千代田区九段北 4-2-25、Tel: 03-3261-9921, Fax: 03-3261-7760

道順:JR 中央線・総武線(各駅停車)、地下鉄有楽町線・南北線・新宿線の市ヶ谷駅(A-1)から徒歩2分)

参加費:無料

10:25 開会挨拶 衛藤勝義先生(日本小児科学会会長)

適応外使用医薬品等のチェックリストの活用について 座長 佐地勉先生・中村秀文先生

10:30-10:45 「小児循環器領域」 中川雅生先生(滋賀医科大学附属病院 治験管理センター)

10:45-11:00 「小児腎臓病領域」 本田雅敬先生(八王子小児病院 院長)

11:00-11:15 「未熟児新生児領域」 伊藤 進先生(香川大学医学部小児科 教授)

11:15-12:00 質疑応答

小児治験の要請権の立法化 座長 藤村正哲先生

12:00-12:30 「欧米における最近の動向」中村秀文先生(国立成育医療センター 治験管理室長)

12:30-13:30 昼休み

大規模治験ネットワーク関係 座長 大西鐘壽先生

13:30-14:15 「今年度から開始された大規模治験ネットワークについて」

内田毅彦先生(日本医師会治験促進センター 科学技術部長)

効果的医療技術の確立推進臨床研究関係 座長 月本一郎先生・伊藤進先生

14:30-14:45 「小児血液腫瘍領域」 牧本 敦先生(国立がんセンター中央病院小児科)

14:45-15:00 「小児神経領域」 大澤真木子先生(東京女子医科大学小児科 教授)

15:00-15:15 「小児麻酔領域」 中村秀文先生(国立成育医療センター 治験管理室長)

15:15-15:30 質疑応答

15:30-16:00 コーヒーブレイク

新薬臨床評価ガイドライン関係 座長 横田俊平先生

16:00-16:50 「小児期の薬物代謝とその特異性」 大西鐘壽先生(香川医科大学 名誉教授)

17:00 閉会挨拶 柳澤正義先生(国立成育医療センター院長)

参加希望の各位:事務局へ添付のFax用紙に所定事項をご記入の上お送り下さい。e-mailの場合もFax用紙の所定事項を

メールして下さい。お席は十分に用意したつもりですが、もし定員になりましたら締め切らせて頂きます。

主催:財団法人 日本公定書協会 普及啓発事業 医薬品等医療技術リスク評価安全総合研究事業 研究課題「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((H15-リスク-004)」(主任研究者:大西鐘壽)

後援:社団法人 日本小児科学会 小児医薬品調査研究班(日本小児科学会20分科会)

事務局:〒761-0194 香川県高松市春日町960 高松短期大学 保育学科 大西鐘壽

Tel: 087-841-3255(内線*2410) Fax: 087-841-3064,

e-mail: sonishi@takamatsu-u.ac.jp