

and pediatric patients, the Secretary may conclude that pediatric effectiveness can be extrapolated from adequate and well-controlled studies in adults, usually supplemented with other information obtained in pediatric patients, such as pharmacokinetic studies.

“(ii) EXTRAPOLATION BETWEEN AGE GROUPS.—A study may not be needed in each pediatric age group if data from one age group can be extrapolated to another age group.

“(3) DEFERRAL.—On the initiative of the Secretary or at the request of the applicant, the Secretary may defer submission of some or all assessments required under paragraph (1) until a specified date after approval of the drug or issuance of the license for a biological product if—

“(A) the Secretary finds that—

“(i) the drug or biological product is ready for approval for use in adults before pediatric studies are complete;

“(ii) pediatric studies should be delayed until additional safety or effectiveness data have been collected; or

“(iii) there is another appropriate reason for deferral; and

“(B) the applicant submits to the Secretary—

“(i) certification of the grounds for deferring the assessments;

“(ii) a description of the planned or ongoing studies; and

“(iii) evidence that the studies are being conducted or will be conducted with due diligence and at the earliest possible time.

“(4) WAIVERS.—

“(A) FULL WAIVER.—On the initiative of the Secretary or at the request of an applicant, the Secretary shall grant a full waiver, as appropriate, of the requirement to submit assessments for a drug or biological product under this subsection if the applicant certifies and the Secretary finds that—

“(i) necessary studies are impossible or highly impracticable (because, for example, the number of patients is so small or the patients are geographically dispersed);

“(ii) there is evidence strongly suggesting that the drug or biological product would be ineffective or unsafe in all pediatric age groups; or

“(iii) the drug or biological product—

“(I) does not represent a meaningful therapeutic benefit over existing therapies for pediatric patients; and

“(II) is not likely to be used in a substantial number of pediatric patients.

“(B) PARTIAL WAIVER.—On the initiative of the Secretary or at the request of an applicant, the Secretary shall grant a partial waiver, as appropriate, of the requirement to submit assessments for a drug or biological product under this subsection with respect to a specific pediatric

age group if the applicant certifies and the Secretary finds that—

“(i) necessary studies are impossible or highly impracticable (because, for example, the number of patients in that age group is so small or patients in that age group are geographically dispersed);

“(ii) there is evidence strongly suggesting that the drug or biological product would be ineffective or unsafe in that age group;

“(iii) the drug or biological product—

“(I) does not represent a meaningful therapeutic benefit over existing therapies for pediatric patients in that age group; and

“(II) is not likely to be used by a substantial number of pediatric patients in that age group;

or

“(iv) the applicant can demonstrate that reasonable attempts to produce a pediatric formulation necessary for that age group have failed.

“(C) PEDIATRIC FORMULATION NOT POSSIBLE.—If a waiver is granted on the ground that it is not possible to develop a pediatric formulation, the waiver shall cover only the pediatric groups requiring that formulation.

“(D) LABELING REQUIREMENT.—If the Secretary grants a full or partial waiver because there is evidence that a drug or biological product would be ineffective or unsafe in pediatric populations, the information shall be included in the labeling for the drug or biological product.

“(b) MARKETED DRUGS AND BIOLOGICAL PRODUCTS.—

“(1) IN GENERAL.—After providing notice in the form of a letter and an opportunity for written response and a meeting, which may include an advisory committee meeting, the Secretary may (by order in the form of a letter) require the holder of an approved application for a drug under section 505 or the holder of a license for a biological product under section 351 of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 262) to submit by a specified date the assessments described in subsection (a)(2) if the Secretary finds that—

“(A)(i) the drug or biological product is used for a substantial number of pediatric patients for the labeled indications; and

“(ii) the absence of adequate labeling could pose significant risks to pediatric patients; or

“(B)(i) there is reason to believe that the drug or biological product would represent a meaningful therapeutic benefit over existing therapies for pediatric patients for one or more of the claimed indications; and

“(ii) the absence of adequate labeling could pose significant risks to pediatric patients.

“(2) WAIVERS.—

“(A) FULL WAIVER.—At the request of an applicant, the Secretary shall grant a full waiver, as appropriate, of the requirement to submit assessments under this subsection if the applicant certifies and the Secretary finds that—

“(i) necessary studies are impossible or highly impracticable (because, for example, the number of

patients in that age group is so small or patients in that age group are geographically dispersed); or

“(ii) there is evidence strongly suggesting that the drug or biological product would be ineffective or unsafe in all pediatric age groups.

“(B) PARTIAL WAIVER.—At the request of an applicant, the Secretary shall grant a partial waiver, as appropriate, of the requirement to submit assessments under this subsection with respect to a specific pediatric age group if the applicant certifies and the Secretary finds that—

“(i) necessary studies are impossible or highly impracticable (because, for example, the number of patients in that age group is so small or patients in that age group are geographically dispersed);

“(ii) there is evidence strongly suggesting that the drug or biological product would be ineffective or unsafe in that age group;

“(iii)(I) the drug or biological product—

“(aa) does not represent a meaningful therapeutic benefit over existing therapies for pediatric patients in that age group; and

“(bb) is not likely to be used in a substantial number of pediatric patients in that age group; and

“(II) the absence of adequate labeling could not pose significant risks to pediatric patients; or

“(iv) the applicant can demonstrate that reasonable attempts to produce a pediatric formulation necessary for that age group have failed.

“(C) PEDIATRIC FORMULATION NOT POSSIBLE.—If a waiver is granted on the ground that it is not possible to develop a pediatric formulation, the waiver shall cover only the pediatric groups requiring that formulation.

“(D) LABELING REQUIREMENT.—If the Secretary grants a full or partial waiver because there is evidence that a drug or biological product would be ineffective or unsafe in pediatric populations, the information shall be included in the labeling for the drug or biological product.

“(3) RELATIONSHIP TO OTHER PEDIATRIC PROVISIONS.—

“(A) NO ASSESSMENT WITHOUT WRITTEN REQUEST.—No assessment may be required under paragraph (1) for a drug subject to an approved application under section 505 unless—

“(i) the Secretary has issued a written request for a related pediatric study under section 505A(c) of this Act or section 409I of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 284m);

“(ii)(I) if the request was made under section 505A(c)—

“(aa) the recipient of the written request does not agree to the request; or

“(bb) the Secretary does not receive a response as specified under section 505A(d)(4)(A); or

“(II) if the request was made under section 409I of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 284m)—

“(aa) the recipient of the written request does not agree to the request; or

“(bb) the Secretary does not receive a response as specified under section 409I(c)(2) of that Act; and

“(iii)(I) the Secretary certifies under subparagraph (B) that there are insufficient funds under sections 409I and 499 of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 284m, 290b) to conduct the study; or

“(II) the Secretary publishes in the Federal Register a certification that certifies that—

“(aa) no contract or grant has been awarded under section 409I or 499 of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 284m, 290b); and

“(bb) not less than 270 days have passed since the date of a certification under subparagraph (B) that there are sufficient funds to conduct the study.

“(B) NO AGREEMENT TO REQUEST.—Not later than 60 days after determining that no holder will agree to the written request (including a determination that the Secretary has not received a response specified under section 505A(d) of this Act or section 409I of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 284m), the Secretary shall certify whether the Secretary has sufficient funds to conduct the study under section 409I or 499 of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 284m, 290b), taking into account the prioritization under section 409I.

“(c) MEANINGFUL THERAPEUTIC BENEFIT.—For the purposes of paragraph (4)(A)(iii)(I) and (4)(B)(iii)(I) of subsection (a) and paragraphs (1)(B)(i) and (2)(B)(iii)(I)(aa) of subsection (b), a drug or biological product shall be considered to represent a meaningful therapeutic benefit over existing therapies if the Secretary estimates that—

“(1) if approved, the drug or biological product would represent a significant improvement in the treatment, diagnosis, or prevention of a disease, compared with marketed products adequately labeled for that use in the relevant pediatric population; or

“(2) the drug or biological product is in a class of products or for an indication for which there is a need for additional options.

“(d) SUBMISSION OF ASSESSMENTS.—If a person fails to submit an assessment described in subsection (a)(2), or a request for approval of a pediatric formulation described in subsection (a) or (b), in accordance with applicable provisions of subsections (a) and (b)—

“(1) the drug or biological product that is the subject of the assessment or request may be considered misbranded solely because of that failure and subject to relevant enforcement action (except that the drug or biological product shall not be subject to action under section 303); but

“(2) the failure to submit the assessment or request shall not be the basis for a proceeding—

“(A) to withdraw approval for a drug under section 505(e); or

“(B) to revoke the license for a biological product under section 351 of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 262).

“(e) MEETINGS.—Before and during the investigational process for a new drug or biological product, the Secretary shall meet at appropriate times with the sponsor of the new drug or biological product to discuss—

“(1) information that the sponsor submits on plans and timelines for pediatric studies; or

“(2) any planned request by the sponsor for waiver or deferral of pediatric studies.

“(f) SCOPE OF AUTHORITY.—Nothing in this section provides to the Secretary any authority to require a pediatric assessment of any drug or biological product, or any assessment regarding other populations or uses of a drug or biological product, other than the pediatric assessments described in this section.

“(g) ORPHAN DRUGS.—Unless the Secretary requires otherwise by regulation, this section does not apply to any drug for an indication for which orphan designation has been granted under section 526.

“(h) INTEGRATION WITH OTHER PEDIATRIC STUDIES.—The authority under this section shall remain in effect so long as an application subject to this section may be accepted for filing by the Secretary on or before the date specified in section 505A(n).”

(b) CONFORMING AMENDMENTS.—(1) Section 505(b)(1) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355(b)(1)) is amended in the second sentence—

(A) by striking “and (F)” and inserting “(F)”; and

(B) by striking the period at the end and inserting “, and (G) any assessments required under section 505B.”

(2) Section 505A(h) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355a(h)) is amended—

(A) in the subsection heading, by striking “REGULATIONS” and inserting “PEDIATRIC RESEARCH REQUIREMENTS”; and

(B) by striking “pursuant to regulations promulgated by the Secretary” and inserting “by a provision of law (including a regulation) other than this section”.

(3) Section 351(a)(2) of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 262(a)(2)) is amended—

(A) by redesignating subparagraph (B) as subparagraph (C); and

(B) by inserting after subparagraph (A) the following:

“(B) PEDIATRIC STUDIES.—A person that submits an application for a license under this paragraph shall submit to the Secretary as part of the application any assessments required under section 505B of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.”

### SEC. 3. TECHNICAL AND CONFORMING AMENDMENTS.

(a) ABBREVIATED NEW DRUG APPLICATION.—Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355a) is amended in subparagraphs (A) and (B) of subsection (b)(2) and subparagraphs (A) and (B) of subsection (c)(2) by striking “505(j)(4)(B)” and inserting “505(j)(5)(B)”.

(b) PEDIATRIC ADVISORY COMMITTEE.—(1) Section 505A(i)(2) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355a(i)(2)) is amended by striking “Advisory Subcommittee of the Anti-Infective Drugs” each place it appears.

(2) Section 14 of the Best Pharmaceuticals for Children Act (42 U.S.C. 284m note; Public Law 107–109) is amended—

(A) in the section heading, by striking “PHARMACOLOGY”;  
(B) in subsection (a), by striking “(42 U.S.C. 217a),” and inserting “(42 U.S.C. 217a) or other appropriate authority,”;  
(C) in subsection (b)—

(i) in paragraph (1), by striking “and in consultation with the Director of the National Institutes of Health”; and

(ii) in paragraph (2), by striking “and 505A” and inserting “505A, and 505B”; and

(D) by striking “pharmacology” each place it appears and inserting “therapeutics”.

(3) Section 15(a)(2)(A) of the Best Pharmaceuticals for Children Act (115 Stat. 1419) is amended by striking “Pharmacology”.

(4) Section 16(1)(C) of the Best Pharmaceuticals for Children Act (21 U.S.C. 355a note; Public Law 107–109) is amended by striking “Advisory Subcommittee of the Anti-Infective Drugs”.

(5) Section 17(b)(1) of the Best Pharmaceuticals for Children Act (21 U.S.C. 355b(b)(1)) is amended in the second sentence by striking “Advisory Subcommittee of the Anti-Infective Drugs”.

(6) Paragraphs (8), (9), and (11) of section 409I(c) of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 284m(c)) are amended by striking “Advisory Subcommittee of the Anti-Infective Drugs” each place it appears.

#### SEC. 4. EFFECTIVE DATE.

(a) IN GENERAL.—Subject to subsection (b), this Act and the amendments made by this Act take effect on the date of enactment of this Act.

(b) APPLICABILITY TO NEW DRUGS AND BIOLOGICAL PRODUCTS.—

(1) IN GENERAL.—Subsection (a) of section 505B of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (as added by section 2) shall apply to an application described in paragraph (1) of that subsection submitted to the Secretary of Health and Human Services on or after April 1, 1999.

(2) WAIVERS AND DEFERRALS.—

(A) WAIVER OR DEFERRAL GRANTED.—If, with respect to an application submitted to the Secretary of Health and Human Services between April 1, 1999, and the date of enactment of this Act, a waiver or deferral of pediatric assessments was granted under regulations of the Secretary then in effect, the waiver or deferral shall be a waiver or deferral under subsection (a) of section 505B of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, except that any date specified in such a deferral shall be extended by the number of days that is equal to the number of days between October 17, 2002, and the date of enactment of this Act.

(B) WAIVER AND DEFERRAL NOT GRANTED.—If, with respect to an application submitted to the Secretary of Health and Human Services between April 1, 1999, and the date of enactment of this Act, neither a waiver nor deferral of pediatric assessments was granted under regulations of the Secretary then in effect, the person that submitted the application shall be required to submit assessments under subsection (a)(2) of section 505B of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act on the date that is the later of—

S. 650—8

(i) the date that is 1 year after the date of enactment of this Act; or

(ii) such date as the Secretary may specify under subsection (a)(3) of that section; unless the Secretary grants a waiver under subsection (a)(4) of that section.

(c) NO LIMITATION OF AUTHORITY.—Neither the lack of guidance or regulations to implement this Act or the amendments made by this Act nor the pendency of the process for issuing guidance or regulations shall limit the authority of the Secretary of Health and Human Services under, or defer any requirement under, this Act or those amendments.

*Speaker of the House of Representatives.*

*Vice President of the United States and  
President of the Senate.*

## PREA

EA アメリカ合衆国 第 108 国会

第一セッションにて

2003 年 1 月 7 日 (火) よりワシントンにて開催

### <制定>

食品医薬品局に小児領域の患者に使用される医薬品に関する特定臨床研究を要請するため、Federal 食品医薬品化粧品法を改訂することを目的とする。

アメリカ合衆国の上院と下院によって、本国会において法律として制定された。

### SECTION 1 : 表題

この制定は、「2003 年小児領域の臨床研究法の制定」として召喚されることになる。

### SEC. 2 : 小児領域で使用される医薬品および生物学的製剤の臨床研究

#### (a) 概要

Federal 食品医薬品化粧品法 (21U.S.C. 351 以下参照) Chapter V の Subchapter A は、以下に示す内容を Section 505A 以降に挿入することで改訂する：

「Section 505B 小児領域で使用される医薬品および生物学的製剤の臨床研究

「[a] 新規の医薬品と生物学的製剤

「(1) 概要

「申請（または追加申請）を行う者は、

「— (A) Section 505 における新規活性成分、新適応、新剤形、新投与方法または新投与経路の場合；または、(B) 公衆衛生局法（42 の U.S.C. 262）の Section 351 における新規活性成分、新適応、新剤形、新投与方法または新投与経路の場合；

「(2)に記載されている評価を以って申請する：

「(2) 評価

「(A) 概要

(1)で言及された評価は、評価が必要である各年齢層のために適切な製剤を使用して収集されたデータを含むものが妥当である

「(i) 承認申請する適応に関わる全ての小児領域の各年齢層において、対象医薬品あるいは生物学的製剤の安全性と有効性を評価すること； および、

「(ii) 小児領域の各年齢層において、対象医薬品あるいは生物学的製剤の投与量と投与方法が安全で効果的であることを確認すること。

「(B) 副作用経過あるいは医薬品または生物学的製剤の有効性の類似性

「(i) 概要 —もし、副作用経過あるいは医薬品または生物学的製剤の有効性が成人と小児領域の患者で十分に同等である場合、長官は、小児領域での有効性が成人の十分に管理された臨床研究から推定出来るものと結論することがある。そして、通常、小児領域の患者で得られる薬物動態研究のような情報が追加される。

「(ii) 年齢層間の外挿 —ある年齢層のデータが別の年齢層に外挿することができる場合、

小児領域の年齢層毎の検討は必要ないかもしれない。

「(3) 猶予 ー長官の主導または申請者の依頼により、長官は、医薬品の承認または生物学的製剤に関する認可の発行までに必要な、いくつかの、あるいは、すべての評価を、以下(1)に示す場合に猶予することがある。

「(A) 長官が以下のことを確認した場合ー

「(i) 医薬品または生物学的製剤において、小児領域の研究が完了する前に成人用として承認準備が完了している;

「(ii) 追加の安全性または有効性のデータが収集されるまで、小児領域の研究を遅延しなくてはならない;

「(iii) 上記以外の猶予すべき適切な理由がある;

「および

「(B) 申請者が以下のことを長官に提出した場合ー

「(i) 評価を猶予するにたる根拠の証明;

「(ii) 予定あるいは進行中の研究の説明;

および

「(iii) 研究が実施されているか、正当なスピードと最速のタイミングで実施される証拠

「(4) 適応放棄

「(A) 完全な適応放棄 ー長官の主導または申請者の依頼により、長官が適正と見なした場合、医薬品または生物学的製剤に関する実施すべき必要条件の評価を完全に適応放棄することを承諾する。

すなわち、

「(i) 必要な研究は、不可能であるか非常に実行困難である（例えば、患者数が非常に少ない、または、患者が地理的に分散している）;

「(ii) 医薬品または生物学的製剤において、全ての小児領域の年齢層において効果がないか安全ではないことを強く示唆する証拠がある;

あるいは

「(iii) 医薬品または生物学的製品は、(I) 小児領域の患者において、既存の治療と比較して意味がある治療的な利点を示さず、(II) 相当数の小児領域の患者に使われそうではない。

「(B) 部分的な適応放棄 ー長官の主導または申請者の依頼により、長官が適正と見なした場合、医薬品または生物学的製剤に関する小児領域の特定年齢層の患者における必要条件である評価を部分的に放棄することを承諾する

すなわち

「(i) 必要な研究は、不可能であるか非常に実行困難である（例えば、その年齢層の患者数が非常に少ない、または、その年齢層の患者が地理的に分散している）;

「(ii) 医薬品または生物学的製剤において、その年齢層で効果がないか安全でないことを強く示唆している証拠がある;

「(iii) 医薬品または生物学的製品は、小児領域の特定年齢層の患者において、既存の治療と比較して意味がある治療的な利点を示さず、その年齢層で相当な数の患者に使われそうではない;

「(iv) 申請者は、その年齢層に必要な小児用製剤を生産する試みが失敗したことを合理的に証明

することができる。

「(C) 小児用製剤の可能性

小児用製剤を展開することが不可能ということが承諾された場合、既存製剤が適応可能な小児領域の特定年齢層だけをカバーする。

「(D) 表示要請

医薬品または生物学的製剤が小児領域で効果がないか安全でないという証拠があることで、長官が全面的ないしは部分的な放棄を承諾する場合、その情報は医薬品または生物学的製剤に表示される。

「[b] 市販されている医薬品と生物学的製剤

「(1) 概要

文書、ならびに、書面对応および面談（専門委員会を含む）の機会により通知が規定された後、長官は、Section 505 により既承認医薬品を有する者、あるいは、公衆衛生局（42 の U.S.C. 262）の Section 351 により生物学的製剤の認可を受けている者に、以下に示す内容の評価を特定された期日までに提出することを文書により要請する。

「(2) もし、長官が以下のことを確認した場合、

「(A) (i) 医薬品または生物学的製剤が表示された内容に関わらず、相当数の小児領域の患者に使用されている;

および

「(ii) 適切な表示の欠如が小児領域の患者に重大なリスクを惹き起こした;

または、

「(B) (i) 医薬品または生物学的製剤が、一つ以上の承認を求めた適応により、小児領域の患者に既存の治療よりも重要な治療上の利点が示されたとする信頼すべき理由;

および

「(ii) 適切な表示の欠如が小児領域の患者に重大なリスクを惹き起こした。

「(2) 適応放棄

「(A) 完全な適応放棄

— 申請者の要請により、長官が適正と見なした場合、実施すべき必要条件の評価を完全に適応放棄することを承諾する; すなわち、

「(i) 必要な研究は、不可能であるか非常に実行不可能である（例えば、年齢層毎の患者数が非常に少ない、または、年齢層毎の患者が地理的に分散している）;

または、

「(ii) 医薬品または生物学的製剤において、全ての小児領域の年齢層で効果がないか安全でないことを強く示唆する証拠がある。

「(B) 部分的な適応放棄

— 申請者の要請により、長官が適正と見なした場合、医薬品または生物学的製剤に関する小児領域の特定年齢層の患者における必要条件である評価を部分的に放棄することを承諾する

すなわち、

「(i) 必要な研究は、不可能であるか非常に実行困難である（例えば、特定年齢層の患者数が非常に少ない、または、特定年齢層の患者が地理的に分散している）;

「(ii) 医薬品または生物学的製剤において、特定年齢層で効果がないか安全でないことを強く示唆している証拠がある；

「(iii) (I) 医薬品または生物学的製剤は、

「(aa) 小児領域の特定年齢層の患者において、既存の治療と比較して意味がある治療的な利点を示さず；

「(bb) 既存の治療とその年齢層で相当な数の患者に使われそうではない；

および

「(II) 適切な表示の欠如が小児領域の患者に重大なリスクを惹き起こさなかった；

または、

「(iv) 申請者は、その年齢層に必要な小児用製剤を生産する試みが失敗したことを合理的に証明することができる。

「(C) 小児用製剤の可能性

小児用製剤を展開することが不可能ということが承諾された場合、既存製剤が適応可能な小児領域の特定年齢層だけをカバーする。

「(D) 表示要請

医薬品または生物学的製剤が小児領域で効果がないか安全でないという証拠があることで、長官が全面的ないしは部分的な放棄を承諾する場合、その情報は医薬品または生物学的製剤に表示される。

### 3) 小児に関する他の条項との関係—

(A) 書面による要請なく評価されないこと

—セクション 505 に基づいて承認された薬剤に対しては、パラグラフ(1)に基づく評価は要求されない。ただし以下の場合を除く—

(i) 長官が、本法令のセクション 505A(c)又は公衆衛生法(42 U.S.C. 284m)のセクション 409I に基づき、同類の小児試験について書面による要請を既に行っている場合；

(ii) (I)セクション 505A(c)に基づいてリクエストが作成された場合であり、—

(aa) 書面によるリクエストの受領者がリクエストに合意しない場合；又は、

(bb) 長官がセクション 505A(d)(4)(A)に基づき指定される回答を受領しない場合；又は、

(II) 公衆衛生法(42 U.S.C. 284m)のセクション 409I に基づいてリクエストが作成された場合—

(aa) 書面によるリクエストの受領者がリクエストに合意しない場合；又は、

(bb) 長官が法令のセクション 409I(c)(2)に基づき指定される回答を受領しない場合；及び

(iii) (I) 長官がサブパラグラフ(B)に基づき、公衆衛生法(42 U.S.C. 284m, 290b)のセクション 409I 及び 499 に基づく試験を実施するために十分な財源がないと認定する場合；又は、

(II) 長官が連邦広報において次の事項を保証する証明(書)を発行する場合—

(aa) 契約は必要ないこと、又は公衆衛生法(42 U.S.C. 284m, 290b)のセクション 409I 又は 499 に基づいて特許付与がもたらされること；及び

(bb)試験を実施するための十分な財源がないことの証明(書)がサブパラグラフ(B)に基づいて発行された日から 270 日以上経過した場合

(B) リクエストへの合意が得られない場合

—書面によるリクエストに対して合意意思を有する者がいないことが確認され、60 日以上経過した場合(長官が当該法令のセクション 505A(d)又は公衆衛生法(42 U.S.C. 284m)のセクション 409I に基づく回答を受領していないことの確認を含む)、長官は、セクション 409I に基づく優先順位を考慮に入れ、長官が公衆衛生法(42 U.S.C. 284m, 290b)のセクション 409I 又は 499 に基づいて試験を実施するために十分な財源を有するかどうか確認する。

(c) 重要な治療上のベネフィット

—パラグラフ(4)(A)(iii)(I)及びサブセクション(a)の(4)(B)(iii)(I)及びパラグラフ(1)(B)(i)及びサブセクション(b)の(2)(B)(iii)(I)(aa)の目的のため、薬剤又は生物学的製剤は、長官によって以下のように価値を評価されれば、既存の治療法に対して重要な治療上のベネフィットを有するとみなされる。—

(1) 同類の小児患者集団に対する使用が適切に表示されている市販製品に比べ、薬剤又は生物学的製剤により、治療の明らかな改善、診断又は疾病の予防をもたらすことが証明されている場合;又は、

(2) 薬剤又は生物学的製剤が同種製品である場合、又は補足的な治療オプションが要求される疾患(効能)に対するもの

(d) 評価の提出

—サブセクション(a)及び(b)の適用条項に従って、サブセクション(a)(2)に示される評価の提出、又はサブセクション(a),(b)に示される小児用製剤の承認要請が提出できなかった場合、

(1) 評価又はリクエストの対象である薬剤又は生物学的製剤は、その失敗及び関連する法的措置(セクション 303 に基づく法的措置の対象とならない薬剤又は生物学的製剤を除く)の執行により、単に不当表示として扱われる。;しかし、

(2) 評価又はリクエスト提出の失敗は、次の事項の理由にはならない—

(A) 薬剤の承認をセクション 505(e)に基づいて取り下げること;又は

(B) 公衆衛生法(42 U.S.C. 262)のセクション 351 に基づいて生物学的製剤のライセンスを無効にすること

(e) ミーティング

—試験研究前又は過程において、長官は適切な時期に新規薬剤又は生物学的製剤の出資者と面会し、新規薬剤又は生物学的製剤に関して以下の点について協議する—

(1) 出資者が提出する小児試験のプランとタイムラインに関する情報;又は

(2) 出資者による権利放棄又は小児試験の猶予について、計画されているいかなるリクエスト。

(f) 当局の範囲

—当該セクションで、小児における評価に関するセクションに記述されている事項を除き、長官にはいかなる薬剤又は生物学的製剤の小児に関する評価、又はいかなる他の患者母集団に関する評価、又は薬剤又は生物学的製剤の使用について要求するいかなる権力も与えられない

(g) オーフアンドラッグ

—長官が規制により別途要求する場合を除き、オーファン指定を受けセクション 526 に基づき特許付与されている薬剤の適応症のいずれに対しても当該セクションは適用されない。

(h)他の小児試験との統合

—当該セクションに基づく権力は、当該セクションの対象である申請が長官によって受け入れられる、又はセクション 505A(n) に特定されている日付の以前まで有効である。

(b) 合致のための修正.—

(1) 米連邦食品医薬品化粧品法(21 U.S.C. 355(b)(1))のセクション 505(b)(1)の 2 番目のセンテンスを以下のとおり修正する—

(A) “及び(F)” の削除及び“(F)”の挿入; 及び、

(B) (B) 文末のピリオドの削除 及び ”, 及び(G) セクション 505B に基づいて要求されるいかなる評価.”の挿入。

(2) 米連邦食品医薬品化粧品法 (21 U.S.C. 355a(h))のセクション 505A(h)を以下のとおり修正—

(A) 頭書きのサブセクションにおいて、“条例”の削除及び“PEDIATRIC RESEARCH REQUIREMENTS”の挿入; ならびに、

(B) “長官により公表された条例への準拠”の削除及び“このセクション以外の法律の状況によって(条例を含む)” の挿入

(3) 公衆衛生法 (42 U.S.C. 262(a)(2))のセクション 351(a)(2)を以下のとおり修正—

(A) サブパラグラフ(B)をサブパラグラフ(C)として再指定; 及び

(B) サブパラグラフ(A)の次に以下を挿入: “(B) 小児試験.—当該パラグラフに基づくライセンスの申請者は、長官に対して、米連邦食品医薬品化粧品法のセクション 505B に基づいて求められる全ての評価の一部として申請する.”。

SEC. 3. 技術上、及び合致のための修正.

(a) ABBREVIATED NEW DRUG APPLICATION.

—米連邦食品医薬品化粧品法 (21 U.S.C. 355a)のセクション 505A を、サブセクション(b)(2)のサブパラグラフ(A)及び(B)及びサブセクション(c)(2)のサブパラグラフ(A) 及び(B)において、” 505(j)(4)(B)”を削除、及び“505(j)(5)(B)”を挿入することで修正。

(b) 小児諮問委員会—

(1) 米連邦食品医薬品化粧品法 (21 U.S.C. 355a(i)(2))のセクション 505A(i)(2) を“感染治療薬の諮問分科委員会”の各記載を削除することで修正

(2) BPCA (42 U.S.C. 284m note; Public Law 107–109)のセクション 14 を以下のとおり修正—

(A) 頭書きセクションにおける “薬理学” の削除;

(B)サブセクション(a)における“(42 U.S.C. 217a)”の削除及び(42 U.S.C. 217a)又は他の適切な当

局,”の挿入;

(C)サブセクション(b)における—

(i)パラグラフ(1)からの“及び国立衛生研究所所長との相談における”の削除; 及び

(ii)パラグラフ(2)からの“及び 505A” の削除と“505A, 及び 505B”の挿入; 及び

(D) “薬理学”の各記載箇所での削除及び“治療”の挿入.

(3) BPCA(115 Stat. 1419)のセクション 15(a)(2)(A)を “薬理学”の削除により修正.

(4) BPCA(21 U.S.C. 355a note; Public Law 107-109)のセクション 16(1)(C)は“感染症治療薬の諮問分科委員会”の削除により修正

(5) BPCA(21 U.S.C. 355b(b)(1))のセクション 17(b)(1) は 2 番目のセンテンスから“感染症治療の諮問分科委員会”の削除により修正

(6) 公衆衛生法(42 U.S.C. 284m(c))のセクション 409I(c)のパラグラフ(8), (9),及び(11)“感染症治療の諮問分科委員会”の各記載箇所からの削除により修正.

#### SEC. 4. 施行日.

(a) 全般—

サブセクション(b)の対象、当該法令及び当該法令で生じた修正は、当該法令制定日より施行される。

(b)新薬及び生物学的製剤への適用—

(1) 全般—米連邦食品医薬品化粧品法 (セクション 2 の追加)のセクション 505B のサブセクション (a) は、1999年4月1日以降、保健福祉長官に提出されるサブセクションのパラグラフ(1) に記述される申請に対して適用される。

(2) 権利放棄及び猶予—

(A) 権利放棄 又は猶予が認められる場合—

保健福祉長官に対して、1999年4月1日から当該法令制定日の間に申請が行われ、小児評価の権利放棄又は猶予が長官の調整により認められた場合、権利放棄又は猶予は米連邦食品医薬品化粧品法のセクション 505B のサブセクション(a)に基づく権利放棄又は猶予として効力を有する。ただし、2002年10月17日から当該法令制定日の期間の日数として延期された期間に該当する日を除く。

(B) 権利放棄 及び猶予が認められない場合—

保健福祉長官に対して、1999年4月1日から当該法令の制定日の期間に提出される申請が行われた場合であって、小児における評価の権利放棄および猶予のいずれも長官の調整により認められなかった場合、申請者は、米連邦食品医薬品化粧品法のセクション 505B のサブセクション(a)(2)に基づく評価を以下の日以降に提出する—

(i)当該法令制定日の1年後の日付; 又は、

(ii)長官セクションのサブセクション(a)(3)に基づき特定した日付; 長官がそのセクションのサブセクション(a)(4)に基づいて権利放棄を与える場合を除く。

(c)権力に制限がないこと—

ガイダンス、当該法令施行の規則、当該法令による修正の不足、又はガイダンス又は規則の発行の過程における遅延のいずれも、当該法令又はそれらの修正に基づく保健福祉長官の権力又はいかなる

要求の延期も制限しない。

下院議長

副大統領及び上院議長

# 分担研究報告

日本小児科学会分科会の代表専門委員  
で組織した小児医薬品調査研究報告

## 新生児適応外使用医薬品の用法・用量に関する研究

分担研究者 日本未熟児新生児学会 伊藤 進 香川大学・小児科

**研究要旨** 次の3点について報告した。①日本未熟児新生児学会薬事委員会の適応外使用医薬品に対する取り組みについて、②「静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性の研究」の医師主導型治験に向けての新生児けいれんの現状調査について、③新生児適応外使用医薬品のカテゴリー分類とチェックリストについて、である。①については、適応外使用医薬品の臨床現場へのアンケート調査、適応外使用医薬品の優先順位付けと対象薬剤の分類により優先順位表の作成およびチェックリストの作成の手順を説明した。そして、現状の具体的成果として、未熟児無呼吸発作のアミノフィリンとテオフィリン、プロスタグランジン E1-CD、プレアミン P、ケイツーN、ケイツーSyr が適応追加された。しかし、テオフィリンについては薬価の問題で市販されていない。ドキサプラムは、創薬等ヒューマンサイエンス総合事業で研究がなされ、静注用フェンタニルと静注用フェノバルビタールは医師主導型治験で開発される事になった。②については、全国新生児医療に携わる医師 203 名 (203 施設) に 2003 年 1 年間のフェノバルビタールの使用実態調査を実施した。その結果、抗けいれん剤の使用 85.7% をフェノバルビタールが占め、皮下・筋肉内注射用製剤を 3 割の施設で静注用を使用していた。③については、プライオリティリストの刷新のためのカテゴリー分類をアンケート調査で取り上げられた 119 品目について行った。さらに、慢性肺疾患に対するフルチカゾン療法と先天性サイトメガロウイルス感染症 (新生児感染も含む) に対するガンシクロビルのチェックリストを作成した。

### 共同研究者

藤村正哲 (大阪府立母子医療センター)  
山崎俊夫 (藤田保健衛生大学・小児科)  
梶原真人 (愛媛県立中央病院・総合周産期センター)  
近藤裕一 (熊本市民病院・新生児科)  
板橋家頭夫 (昭和大学・小児科)  
中村秀文 (国立成育医療センター・治験管理室)

### 研究協力者

大久保賢介 (香川大学・小児科)  
河田 興 (香川大学・周産母子センター)  
難波正則 (香川大学・小児科)  
日下 隆 (香川大学・周産母子センター)  
中村友彦 (長野県立こども病院・総合周産期センター)  
廣間武彦 (長野県立こども病院・総合周産期センター)

### A. 研究目的

I. 今後の対応と優先順位表作成のために、現在までの日本未熟児新生児学会薬事委員会の適応外使用医薬品に対する取り組みについてまとめた。

II. 医師主導型治験として申請可能かどうかの判断のために、フェノバルビタールの使用実態調査を行った。

III. 日本小児科学会薬事委員会では、小児科領域における適応外使用解決と治験のためのアクションプラン (平成 16 年度) を提示した。その中には、適応外使用医薬品全体のカテゴリー分類をすすめ、それぞれについて解決の方策を探る必要性が示された。そして、カテゴリー分類の具体的方法が提示されたのでそれに基づいて新生児適応外使用医薬品を分類した。また、慢性肺疾患に対するフルチカゾン療法と先天性サイトメガロウイルス感染症 (新生児感染も含む) に対するガンシクロビルのチェックリストを作成した。

### B. 研究方法

I. 新生児適応外使用医薬品の使用者側の分類 (表 1)、適応外医薬品の順位付けの分類 (表 2)、表 2 に関しての分類および活動成果について、過去の報告を基に行った。

表 1. 新生児適応外使用医薬品の使用者側の分類

A. 使用する理由

1. 他に治療法がない
- 2-a. 他に治療法がある、治療効果はこの治療法が優れている
- 2-b. 他に治療法がある、治療効果の優劣の判定は不明

3. その他

B. 使用しない理由

4. 保険診療の問題のため（経済的理由）
5. 未承認であるため（法的あるいは倫理的理由）

- 6-a. 他に治療法がある、治療効果はこの治療法が優れている

- 6-b. 他に治療法がある、治療効果の優劣の判定は不明

7. 症例がないため

8. その他

表 2. 適応外医薬品の優先順位付けの分類

1. 未熟児・新生児特有の疾患・病態の治療に必要な医薬品
  - ・ 医薬品の適応症が承認認可されていない
2. 成人やその他の小児群と同様な疾患・病態に必要な医薬品
  - ・ 用法・用量が承認認可されていない

II. 全国の新生児医療に携わる医師 203 名（203 施設）に、2003 年（1 年間）のフェノバルビタールの使用回数、使用目的、使用方法、静注用フェノバルビタール製剤の必要性の有無など 5 項目について、質問紙を送付し、ファクシミリによる回答を依頼した。

III. プライオリティリスの刷新のためのカテゴリー分類（表 3）に従って、2005 年日本医薬品集と Physician's Desk Reference (PDR) 及び 2001-2002 年の Pediatric Dosage Handbook により分類した。

表 3 プライオリティリストの刷新のためのカテゴリー

- 1) 海外で承認されている、あるいは海外で治験中であるが、まだ国内に製剤がない（原則として新規性の高い）医薬品
- 2) 海外で承認されている临床上必要不可欠な比較的古い医薬品で、国内に製剤がない（個人輸入しているジアゾキサイド等）
- 3) 試薬を転用している医薬品、施設で化学合成している医薬品など
- 4) 剤形変更をして投与している医薬品（脱カプセル、錠剤つぶし、静注製剤の経口投与等）
- 5) 国内に医薬品はあるが、小児（あるいは特定の年齢群）の必要な適応（以下新規適応）がないもの
  - (ア) 小児（あるいは特定の年齢群）の他の適応はある（用量や安全性の評価がある程度されている）
    - ①成人や他年齢群でも新規適応がない
    - ②成人や他年齢群では新規適応がある
  - (イ) 小児（あるいは特定の年齢群）の他の適応もない
    - ①成人や他年齢群でも新規適応がない
    - ②成人や他年齢群では新規適応がある
- 6) 国内に医薬品はあるが、小児（あるいは必要な年齢群）の用量が不明確なもの
  - (ア) 海外の添付文書でも明確な用量記載がない
  - (イ) 海外の添付文書では明確な用量記載がある
- 7) 小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので、保険で査定される可能性が比較的高い等の問題があるもの
- 8) 「小児での安全性が確立していない」等の不適切な記載があるものの、保険で査定などの問題の起きていないもの

そして、従来の手順（平成 14、15 年度）に従ってチェックリストを作成した。

C. 結果および考察

I. 表 4 に今年度までに報告してきた優先順位表作成とチェックリスト作成の医薬品名を示す。

表4. 日本未熟児新生児学会の優先順位とチェックリスト作成医薬品

1. 優先順位表の作成 (平成13年14品目)  
アミノフィリン、テオフィリン(?)、プロスタグランジンE1-CD、静注用フェンタニル、静注用フェノバルビタール、カフェイン、ドキサプラム、メフェナム酸、ベクロメタゾン吸入、トラゾリン、G-CSF、リドカイン、ドルミカム
2. チェックリスト表の作成 (平成14-15年4品目)  
クエン酸カフェイン、NO、静注用フェノバルビタール、ドキサプラム

斜体で記載した低出生体重児の無呼吸発作に対するアミノフィリンとテオフィリン、動脈管依存性先天性心疾患に対するプロスタグランジンE1-CDは承認されたが、経口用テオフィリンについては薬価の問題で市販されていない。下線を引いた静注用フェンタニルと静注用フェノバルビタールは医師主導型治験で検討がなされている。ドキサプラムについては、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業で平成13~15年度に行われ、引き続き検討がなされている。慢性肺疾患予防に対するベクロメタゾン吸入は、治療薬剤をフルチカゾンに代えて多施設共同試験のためのプロトコール作成がなされ臨床試験の段階に来ている。

その他、日本未熟児新生児学会薬事委員会は未承認薬に関する全国調査及び結果の公表、製薬企業への働きかけ、厚生労働省への要望書、社会一般への啓蒙、医師主導型治験への参加などの行動を継続している。

II. 203施設中、110施設より回答を頂き、回収率は54.1%であった。フェノバルビタールは、新生児けいれんの大多数(85.7%)に使用されていた。静注用フェノバルビタールは90%の施設が必要と答えた。また、約3割の施設が筋注・皮下注用製剤を静注に転用していた。以上より、国内でのフェノバルビタール静注用製剤の承認が急務であることが判明した。

III. 表5に、新生児未承認薬119品目のカテゴリ分類の結果を示した。

また、表6、7に慢性肺疾患予防に対するフルチカゾン吸入療法と先天性サイトメガロウイルス感染症(新生児感染も含む)のチェックリストを載せた。

表5. 新生児未承認薬のカテゴリー分類  
【93品目】

薬品番号	薬品名	商品名(例示)	プライオリティリスト刷新のためのカテゴリー		
19	カフェイン	カフェインサイトレイト 無水カフェイン	1 2-イ-②	本邦で治験中	
55	フェナルビタール静注用		2		
82	静注用ロラゼパム	本邦には錠剤のみあり	2		
83	亜鉛製剤	硫酸亜鉛、酢酸亜鉛、グルコン酸 亜鉛など：医薬品なし試薬のみ 酢酸亜鉛	3 1		
ぼ		ポラプレジンク	2-イ-②		
84	経口リン製剤	補正用電解質液コンクライト-P: 錠注用である。	4		
73	リドカイン塩酸	キシロカイン注	5-ア-①		6-ア
15	インスリン	ノボリンR・U、ヒューマリンR	5-ア-①		6-ア
80	トリクロホスナトリウム	トリクロリールシロップ	5-ア-①	6-ア	
38	ドパミン塩酸	イノバン	5-ア-①	6-イ	
39	ドブタミン	ドブトレックス	5-ア-①	6-イ	
42	乳酸カルシウム	乳酸カルシウム	5-ア-①	6-イ	
68	ミタゾラム	ドルミカム	5-ア-①	6-イ	
11	アルギニングルタメート	アルギメート	5-ア-①	6-イ	
12	アルブミン製剤	アルブミン	5-ア-①	6-イ	
13	インプロテレノール	プロタノール-L注	5-ア-①	6-イ	
14	遺伝子組換え型グルカゴン製剤	グルカゴンGノボ	5-ア-①	6-イ	
61	フロセミド	ラシックス注、フロセミド細粒	5-ア-①	6-イ	
62	プロプラノロール塩酸	インデラル注	5-ア-①	6-イ	
63	ヘコメタゾンプロピオン酸	ベコタイド50	5-ア-①	6-イ	
64	ヘパリンナトリウム	ノボヘパリン・ヘパリン注N・ヘパリン ナトリウム注「シミズ」	5-ア-①	6-イ	
4	ATP	アデホス-L	5-ア-①		
8	アトロピン	硫酸アトロピン	5-ア-①		
9	アミドトリゾ酸	ガストログラフィン	5-ア-①		
16	ウリナスタチン	ミラクリット	5-ア-①		
17	ウロキナーゼ	ウロキナーゼ	5-ア-①		
18	エピネフリン	ボスミン注	5-ア-①		
20	カンノレン酸カリウム	ソルダクトン注	5-ア-①		
21	ガンマグロブリン	ベニロン、ヴェノグロビンIH	5-ア-①		
22	グリセロール	グリセオール	5-ア-①		
23	グルコン酸カルシウム	カルチコール	5-ア-①		
24	クロルプロマジン塩酸	コントミン	5-ア-①		
25	ケタミン塩酸	ケタラール	5-ア-①		
26	酢酸オクレオチド	サンドスタチン注	5-ア-①		
27	ジアゼパム（静注）	ホリゾン、セルシン注	5-ア-①		
28	シメチジン	タガメット注	5-ア-①		
29	臭化バンクロニウム	ミオブロック	5-ア-①		
31	スピロラクトン	アルダクトンA	5-ア-①		