

201328058A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

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

(H25-医薬-指定-013)

平成25年度 研究報告書

平成26年3月

研究代表者: 中村 秀文

平成25年度研究報告書

「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」  
(H25-医薬-指定-013)

研究代表者 中村 秀文 (国立成育医療研究センター 臨床試験推進室長)

目 次

総括研究報告

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 中村 秀文	3
--	---

研究分担者

研究分担報告

実施可能性のある小児用医薬品開発方法論の検討 中川 雅生、 他	13
------------------------------------	----

小児剤形・用量等の検討 石川 洋一、 他	31
-------------------------	----

薬理学的手法の小児臨床試験への応用に関する研究 矢野 育子、 他	69
-------------------------------------	----

小児におけるバイオ医薬品等の開発 森 雅亮、 他	75
-----------------------------	----

特殊集団、特に新生児における治験・適応拡大についての研究 平野 慎也、 他	83
--	----

小児医薬品開発における倫理的配慮に関する研究 松井 健志、 他	293
------------------------------------	-----

製薬企業としての開発推進のための方策の検討 尾崎 雅弘、秋山 裕一、他	321
--	-----

全体班会議および小児関連学会代表委員との情報交換の記録	337
-----------------------------	-----

研究成果の刊行に関する一覧表	381
----------------	-----

資料 ~未承認薬・適応外薬解消に向けての検討について~	385
-----------------------------	-----

研究構成員名簿	389
---------	-----

# 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業  
平成 25 年度研究報告書

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

研究代表者 中村秀文 国立成育医療研究センター 研究所 社会・臨床研究センター  
研究分担者 中川雅生 滋賀医科大学医学部付属病院 臨床研究開発センター  
石川洋一 国立成育医療研究センター 病院 薬剤部  
矢野育子 京都大学大学院 薬学研究科  
森 雅亮 横浜市立大学市民総合医療センター 小児科  
平野慎也 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科  
松井健志 国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター  
尾崎雅弘 日本製薬工業協会臨床評価部会  
秋山裕一 日本製薬工業協会臨床評価部会

**研究要旨**

実施可能性のある開発方法論の検討、専門学会との意見調整、小児剤形・用量等の検討、薬理学的手法の小児臨床試験への応用に関する研究、特殊集団、特に新生児における治験・適応拡大についての研究、小児医薬品開発における倫理的配慮に関する研究、の其々の検討課題について、研究協力者を選定しその協力を得て、研究分担者を中心に国内外の現状についての調査を行った。また、製薬企業としての開発推進のための方策の検討としては、製造販売後データの活用状況を調査し、レトロスペクティブ調査の内容の検討等を行った。また、小児関連学会代表委員との情報交換会を開催し、意見交換を行った。来年度には、今年度の検討内容を踏まえて、リフレクションペーパーの内容案を検討し、関連学会代表委員等から意見聴取する予定である。

**A. 研究目的**

関連学会、日本製薬工業協会、規制当局のこれまでの取組や、海外における取組・現状などを参考に、小児科領域の医薬品開発・評価研究者と日本製薬工業協会代表を研究分担者とし、PMDA等からも研究協力者を迎え、厚労省やPMDAの今後の方針決定への提案も念頭に、小児医薬品の早期実用化のためのレギュラトリーサイエンス研究を行い、我が国における方法論・方策の検討を行う。

**B. 研究方法**

平成 25 年度には、各研究分担ごとに、研究協力者を選定し、取り組みの具体的内容を決定し、個々の担当テーマについてその国内外の現状・取り組みについて情報収集し、特に新しい取り組み・方法論とそのメリットや限界などについて可能な限り検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では、直接、患者情報の収集を行うことはなく、該当しない。

**C. 研究結果**

## 1. 実施可能性のある開発方法論の検討, 専門学会との意見調整 (中川雅生)

2001年4月から2013年12月までに薬事法上の承認がなされた医薬品数は955で, うち小児適応を有する医薬品数は219(22.9%)であった。2001年4月から2010年3月までに薬事法上の承認がなされた医薬品数は496で, うち小児適応を有するのは87(17.5%)であったのに対し, 2010年4月から2013年12月までに承認がなされた医薬品数は459で, うち小児適応を有するのは132(28.8%)と, 小児適応を有する医薬品の割合が大きく増加した。2010年度, 2011年度, 2012年度毎の小児適応を有する医薬品の割合は, 各々24.6%, 29.2%, 32.8%と増加していた。2010年4月から2013年9月までに小児適応を取得した132の医薬品について, 臨床試験(治験)が実施されたものは55(41.7%)であったのに対し, 臨床試験がなく承認されたものが77(58.3%)あった。臨床試験が実施された医薬品は, ワクチン, アレルギー疾患, 感染症, てんかん等の神経疾患, 夜尿症や低身長のような一般的な疾患治療薬からニーマンピック病や尿素サイクル異常, 膠原病や悪性腫瘍といった希少疾病の治療薬まで多彩であった。臨床試験が実施されず承認された医薬品では, いわゆる「医学薬学上の公知」として承認されたのが53あり, うち52は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討を経て承認に至っていた。これらの承認までの流れを踏まえて, 現状での小児医薬品開発の方法論(フロー)案を作成した。

## 2. 小児剤形・用量等の検討 (石川洋一)

我が国における製剤開発の現状の調査を開始した。製薬企業は新薬開発において, まず欧州での小児開発計画の作成に着手する例が多いが, この小児開発計画には小児の嗜好にあった飲みやすさ(palatability)に係る Palatability study が含まれるため, その結果, 欧州の小児

患者の嗜好を勘案した製剤開発が進められることになる。その後, 日本で小児適応を取得するために新たな製剤開発することはまれで, 日本でも欧州向け製剤を用いて臨床試験が行われるため, 日本の医療現場に適した製品の製造とはなりにくいのではないかと意見があった。

現有する製品に小児科領域の製品が無い企業にとっては, 元々小児用剤形に対する認識や開発に係る技術的知識が不足している状況にある。医薬品開発は, その企業の得意とする領域によって自前の開発力が発揮される場合が多く, 将来の構想に小児科領域に係わる医薬品開発が予定されていない企業では, 小児用剤形の開発を目指す土壌がない。また, 特許切れの既存薬については, ジェネリック製薬会社が個別に開発を行っているが, 医療現場との情報交換の場を作り, 総合的に開発を進めることができれば効率的になると考えるが, 現時点では, ジェネリック製薬会社同士で製剤開発等について議論する団体が日本ジェネリック製薬協会にも無いとのことで, 踏み込んだ調査はできなかった。

小児用剤形については, 一般的に通常の錠剤やカプセル剤と比べて, 味や剤形など特殊な工夫等を施すことで, 開発費および原価は高くなると言われているが, 現在の薬価では小児のためにより高度な技術を用いて開発した製品も, 特に技術を用いずに製造した製品も同等の評価しか得られないことも障害となりうる。

日本の医薬品の多くには小児用剤形がなく, 臨床現場で剤形変更が行われている。現状確認の参考に国立成育医療研究センターにおいて過去4年間(2009年10月から2013年9月)で, 汎用されるため錠剤・カプセルを粉砕して散剤を予製しており剤形開発の望まれる医薬品を調査した。

欧米では, 小児用剤形についても踏み込んだ開発推進策があるために, 小児用剤形開発の

進展をみる結果を得ている。日本ではこのような法令は無く、日本の製薬会社も海外を視野に入れた医薬品においては欧米の法令に従って開発を進めていることが確認された。

欧州の小児開発計画では、医薬品に使用する添加物の小児に対する安全性を明確にする必要がある。現在その方法は各製薬会社が独自に準備をしている。EMA は今後、添加物的を絞った追加のガイドラインを発効する。日本において使用を許可された添加物と、欧米で使用を許可された添加物は品目が異なり、現状では日本の希望する剤形開発が困難な例もあることが明らかになった。

### 3. 薬理学的手法の小児臨床試験への応用に関する研究 (矢野育子)

平成 25 年 4 月から 9 月の間に日本で承認された 69 品目のうち、小児適応のあるのは 19 品目であり、国内小児患者を対象とした pharmacokinetics (PK) 試験が行われている医薬品は 10 品目で、うち Population PK 解析が行われているものは 3 品目、Pharmacodynamics (PD) 解析が行われているものは 1 品目であった。M&S が新規医薬品の承認審査の判断に有用であることは、FDA の調査でも明らかにされている。

一方、臨床試験実施前の試験デザイン、すなわち用量設定、採血時間、症例数、剤型等の決定においても、M&S が有用となる。特に小児の場合には、小児 PK parameters の予測と薬用量の設定が重要である。臓器の機能が未熟な 2 歳以下の場合には、身体のサイズの補正に加えて、maturation 関数の適用を考慮する必要がある。さらに、既存データからの外挿ではなく生理学的モデル (PBPK model) に基づく SimCYP 等の解析ソフトの有用性を報告する論文も多数報告されているが、FDA 公開臨床薬理専門家協議の見解では、小児臨床開発で PBPK をルーチンに使用することについては未だ意見が分かれているようである。

### 4. 小児におけるバイオ医薬品等の開発 (森雅亮)

世界に先駆けて国内で開発・承認され、世界に発信した結果、海外での承認取得にまで発展したトシリズマブ (TCZ) について、治験導入から承認、承認以降の適正使用を目指した取り組みについてまとめた。TCZ は、若年性特発性関節炎 (JIA) の全身型および関節型のいずれにも有効であることを証明された国産のバイオ医薬品である。全身型では段階的に治験が計画され、第Ⅱ相試験では薬剤の効果と安全性を検討するとともに、投与量の設定を行い 8mg/kg の 2 週間隔投与が至適用量と決定した。第Ⅲ相試験は、全国 8 施設で double-blind, placebo-controlled 研究が行われ、トシリズマブの顕著な効果が示された。対象が小児であることより、倫理的側面を重要視し、当初は全例に実薬であるトシリズマブ (8mg/kg) を 2 週間隔で 3 回投与し (open-label 方式)、明らかな有効性を認めた症例は、double-blind, placebo-controlled 方式へ移行し、2 週間隔で 6 回投与により 12 週間の観察を行った。また、double-blind 期間で再燃した脱落例はただちに実薬であるトシリズマブを投与できる長期継続試験へ移行できることとした。さらに、3 年以上の長期投与経験から、①ステロイドの減量効果 (ステロイド量 50%以下となった症例が全体の 77%であった)、②高い継続率 (約 85%の症例が投与を継続しており、2 次無効は認められていない)、③トシリズマブ離脱の可能性 (トシリズマブおよびステロイドを離脱した症例が 8 例報告された)、等が新しい知見として明らかになった。また、関節型 JIA に対する臨床試験では、19 例に第Ⅲ相試験として open-label 試験が実施された。トシリズマブ 8mg/kg を 4 週間ごとに 3 回静脈内投与を行い、安全性および有用性が実証された。その結果、成人とともに、承認に至った。このように本領域では我が国発の医薬品でも適切かつタイム

りな開発が行われているものもあり、その詳細が確認された。

#### 5. 特殊集団，特に新生児における治験・適応拡大についての研究（平野慎也）

新生児における未承認薬・適応外薬の状況については、平成9年2月に初回調査、また平成14年 - 平成15年にはリストアップが行われている。平成14年度の119品目のリストについて、平成26年2月時点での新生児に関する添付文書の記載状況について調査をおこなった。抗菌薬・抗ウイルス薬を除く93品目のうち、14品目で新生児の用法・用量の記載が新たに見られた。リストにはない新たに新生児では必要と考えられる医薬品もあることが明らかとなった。

抗菌薬・抗ウイルス薬26品目については、新生児への用法・用量の記載ありは3品目であった。平成15年度の追加39品目では12品目について記載内容の変化があった。

欧州における小児医薬品開発に関する規制 Regulation (EC) No1901/2006 は2007年1月26日より施行され、小児における医薬品開発は成人における開発の中に組み入れられ、企業は事前に Paediatric Committee (PDCO) に承認された Paediatric Investigation Plan (PIP) に従った治験実施が求められている。この規制には新規医薬品等に6ヶ月の特許期間延長が認められるなどの企業へのインセンティブがもりこまれている。

2011年末までに検討された682（うち206は免除）のPIPについて、その内容の詳細がEMAより公表されているが、免除を除くPDCOに承認された476件のうち、NICU領域を開発効能・効果としたPIPは全体の2%、また開発対象の中に新生児が含まれているものは全体の1/4であった。このように欧州では新生児も、医薬品開発のスキームの中に最初から入れられていることが明らかとなった。

#### 6. 小児医薬品開発における倫理的配慮に関

#### する研究（松井健志）

日本における小児を対象とする臨床試験・臨床研究における倫理的配慮の在り方について検討するために、本年度は先行する欧米（英語圏）でのガイドラインの現状について情報収集を行うとともに、詳細な検討が必要と判断された主要ガイドラインについては邦訳を行った。2000年以前より、ある程度のまとまった議論に基づいてガイダンスを出していたのは、米国の大統領委員会及び小児科学会（AAP）、並びに英国小児科学会（RCPCH）であった。AAPとRCPCHのガイドラインでは、小児臨床試験・臨床研究における倫理的配慮として取り上げるべき事項の幾つかが共有されていた。しかし一方では、それぞれ当時の国内における研究規制と社会的関心事を強く反映したものとなっており、ガイドラインにおいて言及される事項と内容に相違が見られる部分もあった。

#### 7. 製薬企業としての開発推進のための方策の検討（尾崎雅弘，秋山裕一）

厚生労働省は、2009年に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」<sup>1)</sup>を立ち上げ、未承認薬・適応外薬問題の一定の解決が進んできたと思われるが、まだ十分とは言えない。

そこで、今年度は既存品の小児適応の開発における製造販売後データ、ならびに製造販売後データを有効活用するために、レトロスペクティブ調査の内容を検討することとし、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（第2回要望）により挙げられた小児承認品目の臨床データパッケージを調査・分類した後、医薬品医療機器総合機構（PMDA）が公開している承認審査情報について考察し、承認申請に最低限必要な情報を抽出した。

今回の検討の結果、欧米6カ国全てにおいて未承認であっても、適用疾病の重篤性等から、治療の有用性が確認されたものが、小児承認品目17品目中9品目もあることがわかった。ま

た、これら 17 品目については、各種ガイドライン、出版物中に示された有効性及び安全性について医学薬学上公知であると判断されたものであることが明らかとなった。

これらの調査結果も踏まえて、製造販売後データについて、製薬企業における事例をもとに、承認申請用参考資料としての活用が可能と考えられるレトロスペクティブ調査項目案を検討した。

#### 8. 小児関連学会代表委員との情報交換(中村秀文, 中川雅生, 森 雅亮)

平成 26 年 2 月 28 日に、全体班会議および小児関連学会代表委員との情報交換会を開催した。これまでも毎年 1 回開催し情報交換を行ってきたものであるが、今回は以下について報告いただき、意見交換を行った。

- 1) 小児医薬品を対象とした臨床試験・治験への取り組みと立案・実施等での障害や疑問
- 2) コンパッションネートユース医薬品(国内で市販されていないで独自に輸入している)の国内導入の取り組みの進捗
- 3) 各分科会が関連するガイドラインに記載のある適応外医薬品について、適応外使用解決に向けての取り組み
- 4) 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第 2 回募集」で提出した医薬品のその後の経緯と、その後の要望提出状況  
その内容の詳細については、分科会からの報告を添付したので参照されたい。また、本研究の内容について各研究分担者から紹介し、今後、関係の先生方にもご意見を伺いたい旨を周知した。来年度の情報交換会実施の際には、具体的なコメントをいただく予定としている。

#### D. 考察

##### 1. 実施可能性のある開発方法論の検討, 専門学会との意見調整

新薬の承認件数はこの数年飛躍的に伸び、2010 年以降は 1 年あたり 100 品目を越える医

薬品が承認されている。国内において治験を実施する環境が整備されてきていることを示唆するとともに 2009 年から始まった「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の貢献が考えられる。この現状から、新薬においては学会と企業が協力して治験を進め、適応外使用の医薬品については臨床的なエビデンスを調査し、「医学薬学上の公知」や「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への要望を検討するが、これらに該当しない場合は医師主導治験を考慮する必要があると考えられた。さらに、現在の枠組みでは、海外で承認されて初めて国内での承認が検討されるため、特に成人で承認されてしまっている医薬品については適応外使用が一般化して、治験の実施が難しくなることも多い。よりタイムリーな小児医薬品開発のための枠組みが必要である。企業の開発意図がない、臨床上の必要性の高い医薬品について、成人の開発もしくは海外での開発準備の段階で、その開発を義務化し、そのためのインセンティブも付与する等、欧米類似の法制化についても検討する必要があると考えられる。

各学会との意見調整については、今年度は、小児関連学会代表委員の先生方に、研究班の活動内容・方針をご紹介したが、今後、具体的なリフレクションペーパー案策定の過程では、その案に対してご意見をいただきたいと考えている。

##### 2. 小児剤形・用量等の検討

現状では、欧州での開発がまず最初に行われることも多いことから、日本の医療現場に適した小児用製剤開発を推進するためには、欧米と連携した Palatability study あるいは、日本の子ども達の好みを加味した検討の実施を考えると必要があると考えられる。また我が国における小児用剤形開発を推進するにあたっては、新薬開発においても既存薬の開発においても、小児用剤形開発に係る技術的知識を持つ製薬会



社が他の製薬会社と提携して開発するような方策も効果的かもしれない。

ジェネリック製品でも製薬会社によって技術力は異なり、小児に飲みやすい製品と飲みにくい製品では Palatability が大きく異なる。より良い剤形開発の推進に向けて、製薬会社の開発努力に対しての何らかのインセンティブが必要であると考えられた。

日本の小児用剤形に対しての嗜好についての臨床的な調査は大きな集団では行われておらず、親子へのアンケートなどが散見される程度である。今後小児用剤形を検討するための基本情報として小児の年齢毎の母集団によるデータの作成が望まれる。錠剤の服薬可能な年齢について論議されることもあるが、錠剤はその大きさによって服薬が可能となる年齢も異なる。この部分も小規模小児集団での情報しかなく、十分でない。また、日本の小児の palatability に合わせて検討された小児用剤形が、欧米の添加物の法令と日本の法令が異なることで欧米では使用できない、またその逆の例については、製薬企業のみでは改善できない可能性もあり、行政側における検討も並行して必要であると考えられた。

### 3. 薬理学的手法の小児臨床試験への応用に関する研究

科学的かつ倫理的な小児臨床試験の実施と、早期小児適応取得のために、M&S の活用が有用と考えられる。その活用法として、(1) 全ての臨床試験デザインにおける M&S の積極的活用：既存成績（成人、海外、少数データ）からの PK/PD パラメータ予測、用法・用量の決定、症例数、サンプリング計画と、(2) M&S に基づく合理的申請と効率的承認審査：臨床試験で用いられていない用法・用量での承認や有効性/安全性の予測と評価が挙げられる。そのためには今後、先進的解析手法やデータパッケージに関する理解を深めるとともに、産官学の連携による合理的かつ効率的な評価・判断プロセスの構築、

M&S 運用ガイドラインの提案が必要と考えられる。来年度さらなる検討を進めたい。

### 4. 小児におけるバイオ医薬品等の開発

今年度は、我が国における取り組みについてまとめた。世界に先駆けて国内で開発・承認された例は希であり、その開発及び適正使用を目指した取り組みは、今後の本領域の医薬品開発や、他領域での小児医薬品開発に活用できるものと考えられる。さらに、欧州での先進的な医薬品評価の取り組みなども参考に、世界的な開発戦略の中での我が国の取り組みについて検討したい。

### 5. 特殊集団、特に新生児における治験・適応拡大についての研究

研究分担者は主に、欧州の小児医薬品開発の現状についての調査をおこなったが、米国においても新生児医薬品開発推進の動きがここ数年で出ており、一方、日本では新生児領域での医薬品開発は、数品目で行われているだけである。海外で承認されてから日本での開発を考える現在のスキームでは、小児開発すら海外に数年遅れることから、新生児ではさらに数年、すなわち 10 年近く遅れる可能性があり、海外で新生児開発が検討されるのと同じタイミングで我が国での新生児開発が検討される枠組みが作られる必要があると考えられた。今後、欧州のみならず米国などでの新生児やその他の特集集団での開発状況について、網羅的に把握するとともに、我が国でどう取り組んで行くべきかの具体的な検討を行いたい。

### 6. 小児医薬品開発における倫理的配慮に関する研究

日本ではこれまで、小児を研究対象とする場合に特有の、もしくはそこで顕著に現れてくる倫理的課題についてシステマティックな分析・検討がなされておらず、十分な議論の蓄積もなされていない。そのため、日本のガイドラインを作成するためには、英米で先行するガイドラインでの議論の過程と結論についても詳

細な分析を加える必要がある。

2000年以前より、ある程度のまとまった議論に基づいてガイダンスを出しているのは、米国の大統領委員会及び小児科学会（AAP）、並びに英国小児科学会（RCPCH）であった。

これらのガイドラインは、小児臨床試験・臨床研究における倫理的配慮として取り上げるべき事項の幾つかを共有していた。中でもとりわけ、「研究デザイン」、「利益」、「リスク」、「同意（アセント・代諾者の問題を含む）」、「倫理審査委員会」については、いずれのガイドラインでも相当な重きが置かれた言及がなされていた。一方で、それぞれ当時の国内における研究規制と社会的関心事を強く反映したものとなっていることも窺えた。そのため、例えば両者に共通して言及されている”minimal risk”（最小限のリスク）であっても、その定義・内容には少なからぬ差異が見受けられている。

このことから、日本における小児臨床試験・臨床研究での倫理的配慮の在り方を検討するためには、幾つかの主要な先行ガイドラインにおいて共通して言及される事項であっても、その意味内容について比較検証する必要があると考えられる。更に、あるガイドラインでは言及されているものの、他のガイドラインでは検討さえされていない事項もあるため、それらについての俯瞰的な見取り図を作成する必要があると考えられる。

## 7. 製薬企業としての開発推進のための方策の検討（尾崎雅弘，秋山裕一）

今回検討した17承認品目は、研究報告や自発報告のみでしか情報が得られない希少疾患を対象としているものが多かったことから、希少疾患とは言えない疾患を対象とする場合は、やはり承認申請のデータとして臨床試験結果が必要と考えられるが、成人適応で販売しているものについては、成人適応での製造販売後に得られた小児における情報を有効に活用することが、今後の本邦における小児用医薬品開発

には必要であると研究分担者は考えている。実際に、検討会議のスキームを活用した承認審査の過程では、使用実態調査や公表論文の内容なども参考とした評価が行われることがあり、製造販売後の使用成績の適切な調査の内容を検討することは重要であると考えられる。

製造販売後調査などの新たな活用方法として、レトロスペクティブ調査項目案等を提案しており、その内容を今後、規制当局関係者も交えて吟味していく必要があると考えられる。

## 8. 小児関連学会代表委員との情報交換

これまで、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 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（研究代表者 香川大学小児科 伊藤 進教授）の活動の一環として、小児関連学会代表委員との意見・情報交換会が毎年開催され、その活動を通して、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における要望品目の検討や、小児医薬品開発・評価における取組、問題点とその解決方法についての意見・情報交換が行われてきた。本研究では、検討内容とリフレクションペーパー内容についての意見聴取、調整の場として情報交換会を活用するのはもちろんのこと、小児医薬品早期開発のための幅広い意見・情報交換のプラットフォームとしたいと考えている。

小児医薬品の早期実用化を本格的に進めるために来年度は作業目標をより具体的かつ明確にし、リフレクションペーパー内容の検討に取り組みたい。

## E. 結論

今年度は、個々の分担課題についてその国内外の現状・取組みについて情報収集し、特に新しい取組み・方法論とそのメリットや限界などについて検討した。海外の取組や国内での先進の取組みを踏まえ、来年度にはリフレクションペーパー内容を具体的に検討し、関係学

会等からの意見聴取も踏まえて、案の確定を目指したい。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. 中村秀文：小児用薬開発を巡る国際的現状とわが国の課題. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 一般社団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団, 2013 ; 44 : 5 : 400-403
2. 中村秀文：シリーズ小児医療第2回 小児の臨床試験. あいみつく, 2012 ; 33-3: 44 (2) -46 (4) .

##### 2) 学会発表等

1. Nakamura H: Current status of pediatric drug development in the EU, the US and Japan: Expanding the horizon to global collaboration. International Conference at Seoul National University Hospital, Seoul, 2013. 4. 5
2. Nakamura H: How do Japanese children take their medicines? Formulating better medicines for children 5th conference of the European Paediatric Formulation Initiative, Barcelona, 2013. 9. 19
3. Nakamura H: Efforts to Foster Pediatric Drug Development in Japan. The 63<sup>rd</sup> Korean Pediatric Society Annual Congress, Seoul, 2013. 10. 18
4. 中村秀文: 希少疾患治療開発における欧米の動向. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台, 2013年8月31日
5. 中村秀文: 小児臨床試験の特性. 研究倫理研修セミナー, 東京, 2013年12月2日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他

# 分担研究報告

## 実施可能性のある小児用医薬品開発方法論の検討

分担研究者	中川雅生	滋賀医科大学医学部附属病院臨床研究開発センター
研究協力者	河田 興	国立病院機構京都医療センター小児科
	土田 尚	国立成育医療研究センター病院総合診療部

### 研究要旨

小児に使用できる医薬品開発のための方法論を構築することは社会的に極めて意義深い。この研究では、今後の小児用医薬品の開発方法論を具体的に検討するため、医薬品医療機器総合機構のホームページに公開されている審査報告書をもとに、2001年4月以降に承認され小児に対する用法・用量が明記された医薬品数と、それらがどのようなエビデンスにより承認に至ったかについて調査解析した。

2001年4月から2013年12月までに薬事法上の承認がなされた医薬品数は955で、うち小児適応を有する医薬品数は219（22.9%）であった。2001年4月から2010年3月までに薬事法上の承認がなされた医薬品数は496で、うち小児適応を有するのは87（17.5%）であったのに対し、2010年4月から2013年12月までに承認がなされた医薬品数は459で、うち小児適応を有するのは132（28.8%）と、小児適応を有する医薬品の割合が大きく増加した。2010年度、2011年度、2012年度毎の小児適応を有する医薬品の割合は、各々24.6%、29.2%、32.8%と増加していた。2010年4月から2013年9月までに小児適応を取得した132の医薬品について、臨床試験（治験）が実施されたものは55（41.7%）であったのに対し、臨床試験がなく承認されたものが77（58.3%）あった。臨床試験が実施された医薬品は、ワクチン、アレルギー疾患、感染症、てんかん等の神経疾患、夜尿症や低身長のような一般的な疾患治療薬からニーマンピック病や尿素サイクル異常、膠原病や悪性腫瘍といった希少疾病の治療薬まで多彩であった。臨床試験が実施されず承認された医薬品では、いわゆる「医学薬学上の公知」として承認されたのが53あり、うち52は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討を経て承認に至っていた。

新薬の承認件数はこの数年飛躍的に伸び、2010年以降は1年あたり100品目を越える医薬品が承認されている。国内において治験を実施する環境が整備されてきていることを示唆するとともに2009年から始まった「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」が貢献していると考えられる。この現状から、新薬においては学会と企業が協力して治験を進め、適応外使用の医薬品については臨床的なエビデンスを調査し、「医学薬学上の公知」や「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への要望を検討するが、これらに該当しない場合は医師主導治験を考慮する必要があると考えられた。

## A. 研究目的

この数年、小児に対する医薬品の適応外使用問題への関心が高まり、適正な小児の薬物療法を確立することは医療における重要な課題となってきた。小児に使用できる医薬品の開発は製薬企業だけに課せられた問題ではなく、小児医療に従事する医師や薬剤師、学会、行政のすべてが考え取り組まねばならない内容を含んでおり、そのための方法論を構築することは社会的に極めて意義深い。

この分担研究では、国内の小児用医薬品開発の動向と海外の状況を調査し、今後国内で開発が予想される医薬品の開発の方法について検討する。必要に応じ、米国食品医薬品局（FDA）や欧州医薬品庁（EMA）における小児用医薬品開発の取り組みに関する情報を収集する。また同時に、適応外ながら小児に使用された場合の臨床的なエビデンスや企業の開発への準備状況等に基づき、個々の医薬品の小児適応取得に向けた具体的な方法論について検討する。

今年度はこの 10 年余りの間に国内で薬事法上の承認を得た小児用医薬品について承認の根拠となった資料を分析した。

## B. 研究方法

対象：2001 年 4 月から 2013 年 12 月までに薬事法上の承認がなされた医薬品。

方法：医薬品医療機器総合機構（PMDA）のホームページに公開されている医療用医薬品の承認審査情報<sup>1)</sup>より、2001 年 4 月以降に承認された医薬品を調査し、審査報告書をもとに年齢等に制限があっても小児に対する用法・用量が明記された医薬品数と、それらが承認を得るにあたり提示されたエ

ビデンス（審査の過程）について検討した。

## C. 結果

2001 年 4 月から 2013 年 12 月までに薬事法上の承認がなされた医薬品の件数は 955 で、うち小児適応を有する医薬品の件数は 219 (22.9%) であった。これを直近の 3 年 9 か月とそれ以前とで比較すると、2001 年 4 月から 2010 年 3 月までに薬事法上の承認がなされた医薬品の件数は 496 で、うち小児適応を有する医薬品の件数は 87 (17.5%) であったのに対し、2010 年 4 月から 2013 年 12 月までに承認がなされた医薬品の件数は 459 で、うち小児適応を有する医薬品の件数は 132 (28.8%) と、小児適応を有する医薬品の割合が大きく増加した。2010 年度（2010 年 4 月から 2011 年 3 月）、2011 年度（2011 年 4 月から 2012 年 3 月）、2012 年度（2012 年 4 月から 2013 年 3 月）に承認された医薬品のうち小児適応を有する医薬品の割合は、各々 24.6%、29.2%、32.8% で年々増加していた（図 1）。

2010 年 4 月から 2013 年 12 月までに小児適応を取得した 132 の医薬品について承認の根拠となったエビデンスを調査したところ、臨床試験（治験）が実施されたものが 55 件 (41.7%) であったのに対し、臨床試験の成績がなく承認されたものが 77 件 (58.3%) あった。臨床試験が実施された医薬品は、ワクチンが 10 品目、アレルギー疾患治療薬 10 品目、感染症治療薬 8 品目、てんかん等の神経疾患治療薬 7 品目、膠原病や悪性腫瘍治療薬 5 品目で、その他の医薬品が 15 品目であった。その他の医薬品 15 品目には夜尿症や低身長のような一般的な疾患からニーマンピック病や尿素サイク

ル異常といった希少疾病が含まれていた。また、脂肪委縮症は医師主導の治験として実施されていた。一方、臨床試験が実施されず承認された医薬品では、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(研4号、医薬審第104号)<sup>2)</sup>に基づき、いわゆる「医学薬学上の公知」として承認されたのが53件あり、そのうちの52件は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」<sup>3)</sup>での検討を経て承認に至っていた。これらの多くは既存のエビデンスにより「医学薬学上の公知」と判断されていたが、検討会議で使用実態調査が必要とされ実施されたのが10件あった。「医学薬学上の公知」以外では、国内では超希少疾病のため海外データのみに基づき承認されたのが11件、インフルエンザワクチン等成人データのみで承認されたのが8件、製法の変更のみが2件、有効成分含有量の変更、海外文献のみに基づくもの、配合剤が各1件であった。これらと比較するため、2004年7月から2007年1月に承認された小児用医薬品の承認の根拠となったエビデンスを調査したところ、臨床試験(治験)が実施されたものが18品目(72.0%)であったのに対し、臨床試験がなく承認されたものは7品目(28.0%)であった。臨床試験が実施されたのは、ワクチン、アレルギー疾患治療薬、抗菌薬であった。臨床試験が実施されなかった7品目のうち、「医学薬学上の公知」は3品目のみで、成人の臨床試験のみ、海外の臨床試験のみで承認されたのが各2品目あった。

#### D. 考察

新薬の承認件数はこの数年飛躍的に伸び

ている。2001年4月から2010年3月の9年間では1年あたり約55の医薬品が承認されているにすぎなかったが、2010年以降は1年あたり100品目を越える医薬品が承認されている。2009年から適応外使用問題解決のため厚生労働省の事業として開始された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」がこの大きな要因であると考えられるが、それだけではなく実際に治験が実施され承認された医薬品も増加している。国内において、治験を実施する上で環境整備が整えられてきていることを示唆するものと考えられる。こういった医薬品の承認状況や背景を鑑み、小児用医薬品の開発のストラテジーとして以下のように考えることができよう。

##### 1) 新薬の場合

以前からワクチン、アレルギー疾患治療薬、抗菌薬あるいは夜尿症といった一般的な小児の疾患に対しては企業が開発に意欲を示し、また、致命的ではないが患者にとってはQOLに大きな影響を与える疾患であるので治験が実施しやすい環境にあると判断される。一方、希少疾病や場合によっては致命的となる疾患では、専門施設でないで診療されず、患者も治験への参加に積極的ではないため、現在でも企業が治験を実施しにくい状況にあるのは否めない。これらの疾患の治療薬開発には、学会が主導で治験実施可能な施設を選定するか、小児治験ネットワークを拡大するなど企業が治験を実施しやすい環境を整えていく必要がある。それでも企業が開発に消極的であれば、医師主導治験を実施することで対応せざるを得ないと考えられる。

##### 2) 適応外使用されている医薬品の場合

臨床的エビデンスを調査し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」<sup>2)</sup>であげられている条件(①外国(本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国)において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合、②外国において既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となりうる論文又は国際機関で評価された総説等がある場合、③公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認しうる臨床試験の試験成績がある場合)のいずれかに合致するようであれば「医学薬学上の公知」として承認申請するよう企業に働きかける。その時点で「医学薬学上の公知」の条件に合致しないようであれば、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」<sup>3)</sup>への要望が可能か検討する。それにも該当しないようであれば、医師主導治験の実施を考慮することになる。

## E. 結論

小児に必要な医薬品で現在開発が検討されているものについては、できるだけ治験が実施しやすい環境を整えるべく、学会と企業が情報共有しながら対応を検討してい

く必要がある。また適応外使用の医薬品については、臨床的なエビデンスを十分調査し、「医学薬学上の公知」や「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への要望を検討していくが、これらに該当しない場合は医師主導治験の実施を考慮する。

## F. 参考論文

- 1) [http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html)
- 2) 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」  
<http://www.nihs.go.jp/mhlw/tuuchi/1999/990201/990201a.pdf>.
- 3) 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」検討事項、  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0208-9c.pdf>

## G. 研究発表

### 総説

中川雅生、紀平哲也、医薬品の薬事法上の小児適応と健康保険適用、日小循誌、29:109-117, 2013

### 講演

1) 中川雅生、小児の心疾患治療薬開発の現状と臨床研究の重要性、第6回大阪先天性心血管懇話会、2013. 5. 26 (大阪)

2) 中川雅生、小児の薬、平成25年度日本製薬団体連合会安全性委員会情報提供検討部会ネットワーク会議、2013. 11. 15、大阪



# 小児用医薬品開発の現状

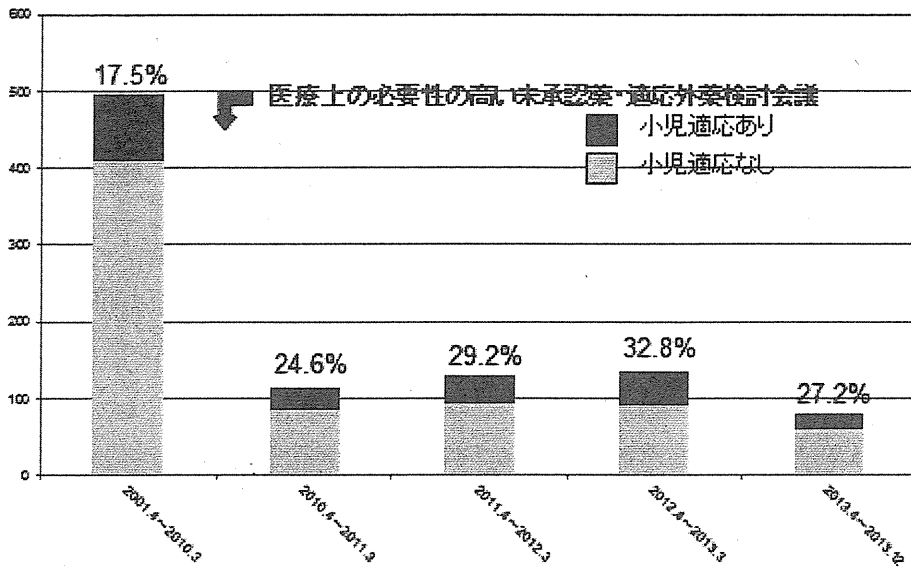


図1. 小児用医薬品開発の現状

# 小児用医薬品開発に向けた方法論

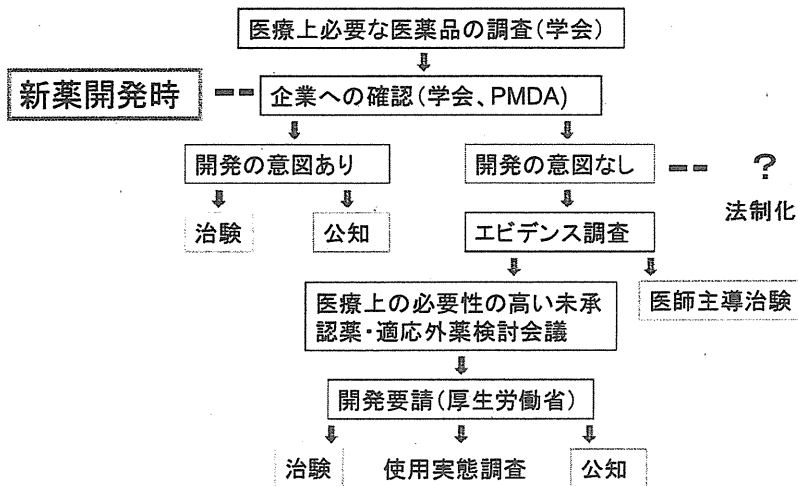


図2. 小児用医薬品開発に向けた方法論 (案)

## 医薬品の薬事法上の小児適応と健康保険適用

中川 雅生<sup>1)</sup>, 紀平 哲也<sup>2)</sup>滋賀医科大学医学部附属病院臨床研究開発センター<sup>1)</sup>  
医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部<sup>2)</sup>

## Key words :

drug approval, health insurance,  
off-label drug, pediatric indication,  
clinical trial**Pediatric Drug Approval and an Application for Health Insurance  
- The problem of off-label drug use in the health insurance system -**Masao Nakagawa<sup>1)</sup>, Tetsuya Kihira<sup>2)</sup><sup>1)</sup>Center for Clinical Research and Advanced Medicine, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan.<sup>2)</sup>Office of Vaccines and Blood Products, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Tokyo, Japan

The current status of pediatric drug approval and the problems of off-label drug use in Japan are described. Investigation reports published by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) showed that of the 740 drugs that had been approved from April 2001 to March 2012, 154 (20.8%) had pediatric indications. As short of medicines for children, we are obliged to prescribe off-label drugs in our daily practice. The most important problem of the off-label drug use is that we have to use drugs that have no description of adequate effect-efficacy for children. In addition, there are no clinical data concerning PK/PD and safety in children and the adequate dosage can not be determined. Furthermore, if a serious adverse event occurs in a patient treated with an off-label drug, the patient could not receive official relief aid by the PMDA. Another problem of off-label drug use is that no repayment could be applied to the medical institution in the health insurance system.

Clinical trials are indispensable to address these issues. However, clinical trials appear hard to perform in children. Another option to obtaining approval is filing an application based on the official notification describing procedures for approval of off-label drugs. This notification, published by the Ministry of Health, Labor, and Welfare in 1992 in order to approve off-label drugs without a clinical trial, appears helpful in promoting pediatric indications for off-label drugs.

## 要 旨

わが国の医療保険制度(国民皆保険制度)は世界に誇れる優れたものである。しかし、この保険制度において、小児への適応がない医薬品は適正な医療とみなされず、保険診療において返戻の対象となる可能性がある。実際、この11年間に薬事法上の承認を受けた医薬品のうち小児適応があるものは20.8%に過ぎず、多くの医薬品が小児には適応がないのが現状である。原則として薬事法上小児適応を有する医薬品が保険適用とされるが、両者は必ずしも同じではない。薬事法上の小児適応はないが医療保険において償還の対象となっているものもかなり存在する。しかしこれらの医薬品では、副作用による健康被害が発生しても救済を受けることができないという事態が発生しうるなどの問題がある。この問題を解決するには、単に健康保険適用だけを目標にするのではなく、治験の推進や臨床試験等で得られるエビデンスに基づく「医学薬学上の公知」により薬事法上の承認を得ていく必要がある。

## はじめに

わが国における医療保険制度は国民皆保険制度といわれ、すべての人が保険に加入することが義務付け

られている<sup>1)</sup>。この制度により、病気やけがをした場合、「誰でも」「どこでも」「いつでも」多額の費用を負担することなく保険医療を受けることが可能で、世界に誇れる優れた制度といえる。この医療保険制度にお

2013年1月15日受付

別刷請求先：〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

2013年2月28日受理

滋賀医科大学医学部附属病院臨床研究開発センター 中川 雅生

平成25年5月1日

9

ける保険診療は医療機関と保険者との契約に基づいて実施されるもので、医療機関は医学的に適切な診療に対し診療報酬点数表に定められたとおりの診療報酬請求を行うことになっている。

しかし、わが国において、小児に対する薬事法上の承認を有する医薬品、言い換えれば小児適応のある医薬品は限られており therapeutic orphan<sup>2)</sup>と称されている。すなわち、添付文書に小児の用法・用量の記載がなく、「小児に対する安全性が確立されていない」状況にあり、それゆえ適正な薬物療法とはいえず、保険診療において問題となる可能性がある<sup>3)</sup>。

この稿では保険診療の概要について説明し、医薬品の承認から薬価基準収載までの流れと健康保険適用、そして医薬品の小児適応と保険診療における小児薬物療法の問題点について述べる。

### 保険診療

保険診療とは、患者である被保険者が保険者(健康保険事業の運営主体)から発行された被保険者証を保険指定された医療機関(保険医療機関)などに提示し、保険医指定された医師や歯科医師、柔道整復師によって行われる診療を意味する。保険診療は、各保険者と保険医療機関との公法に基づく契約によって行われるものであり、診療報酬の支払いを受けるには以下の条件を満たしている必要がある<sup>4)</sup>。

- ①保険医療機関で保険医が診療する。
- ②医師法等の関係法令および療養担当規則の規定に従っている。
- ③医学的に適切な診療である。
- ④診療報酬点数表に定められたとおりの請求である。

すなわち、これらの条件を満たさない場合は、契約にない、あるいは契約違反に該当する医療として診療報酬が支払われない。例えば、未承認の医薬品や医療技術の使用は③の医学的に適切な診療とはみなされず、診療報酬点数表に定められていないため、診療報酬請求をしても返戻の対象となる。小児適応のない医薬品の使用はこれに該当する可能性がある。

保険の仕組み外で行われる診療は自由診療と称される。保険診療と自由診療を同時に行う混合診療は原則として認められていない。そのため、保険適用外の医薬品を投薬する場合は、受診から投薬までの関連する一連の医療行為はすべて自由診療で行わねばならないという問題がある。現在、混合診療として実施が認められているのは厚生労働大臣が承認した評価療養<sup>5)</sup>(治験や先進医療、薬事法上の承認を受けた医薬品

Table 1 評価療養と選定療養

#### 1. 評価療養

先進医療(高度医療を含む)  
 医薬品の治験に係る診療  
 医療機器の治験に係る診療  
 薬事法承認後で保険収載前の医薬品の使用  
 薬事法承認後で保険収載前の医療機器の使用  
 適応外の医薬品の使用  
 適応外の医療機器の使用

#### 2. 選定療養

特別の療養環境(差額ベッド)  
 歯科の金合金等  
 金属床総義歯  
 予約診療  
 時間外診療  
 大病院の初診  
 小児う触の指導管理  
 大病院の再診  
 180日以上入院  
 制限回数を超える医療行為

や医療機器の薬価・保険収載されるまでの期間の使用等)と選定療養のみである。評価療養は、将来保険給付の対象とすべきものであるかどうかについて評価するものであり、選定療養は予約診療、時間外診療、大病院の初診など被保険者の選定にかかるものである(Table 1)。

### 医薬品の承認と小児適応

薬物療法の基本的な考え方として、臨床試験で得られる有効性や安全性、用法・用量のエビデンスが不可欠である。したがって、医薬品の製造販売承認を受けるにはこれらのエビデンスを提示しなければならない。医薬品等の製造販売の承認申請は薬事法第14条第3項に規定されており、医薬品等の製造販売の承認を受けようとする者は、「厚生労働省令で定めるところにより、申請書に臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない」とされている。また、医薬品等の承認審査については薬事法第14条第2項第3号に、医薬品等の審査においては、申請された医薬品等の「名称、成分、分量、構造、用法、用量、使用方法、効能、効果、性能、副作用その他の品質、有効性および安全性に関する事項」を審査すると記載されており、薬事法第14条第5項に、「審査においては申請内容と添付資料に基づき、当該品目の品質、有効性および安全性に関する調査を行う」と

Table 2 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」<sup>8)</sup>に記載される  
医学薬学上の公知としての承認条件

- 1) 外国(わが国と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国をいう。以下同じ。)において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できるもの
- 2) 外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となりうる論文又は国際機関で評価された総説等がある場合
- 3) 公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性および信頼性が確認しうる臨床試験の試験成績がある場合

書かれている。ここでいう添付資料に治験等で得られた臨床試験のデータが含まれており、審査機関である医薬品医療機器総合機構(PMDA)がこの資料に基づく審査と当該資料に関する調査を行い、承認の可否を判断している。

審査の結果、承認申請された医薬品の品質、有効性・安全性が確認されれば、適切な対象患者が選定され、使用法、注意事項が添付文書に情報提供される。適切な対象患者はすなわち医薬品の効能・効果として、使用法は用法・用量として記載される。したがって、小児適応がある医薬品とは、添付文書に小児に必要な効能・効果が記載され、小児に対する用法・用量が明記されているものを意味する。すなわち、小児に使用する場合の用法・用量、有効性や安全性に関するエビデンスが十分ある医薬品が小児適応を有していることになる。

残念ながら、小児を対象とした臨床試験は成人に比べると極めて少なく、それゆえ小児適応を有する医薬品は少ない。筆者がPMDAのホームページ<sup>6)</sup>に公表されている審査報告書(審議結果報告書)を基に調査したところ、2001年4月から2012年3月の間に薬事法上の承認を受けた740の医薬品のうち小児への適応があるものは、一部年齢に制限があるものも含めて154で、全体の20.8%であった。これらの医薬品のうち、小児を対象とした臨床試験の成績により承認されたものは限られており、現時点で小児循環器領域では先天性心疾患児に対するRS感染予防薬のパリビズマブのみである<sup>7)</sup>。この試験は24ヵ月齢以下の先天性心疾患児71例に、パリビズマブ15mg/kgを30日毎に4～5回反復筋肉内投与した時の、血清パリビズマブ濃度測定と安全性を確認することが主たる目的のオー

ブン試験であった。すでに海外で24ヵ月齢以下の先天性心疾患児1,287例を対象に実施した臨床試験の結果があり、これを利用した承認申請であった。

臨床試験に基づく承認以外に、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」<sup>8)</sup>の通知に則り、医学薬学上の公知として承認された医薬品がある。小児循環器疾患治療薬では、急性期川崎病の免疫グロブリン2g/kg単回投与、川崎病あるいは川崎病の心血管後遺症に対するアスピリン、そして動脈管依存性先天性心疾患における動脈管開存を効能・効果とするアルプロスタジルアルファデクスがある。医学薬学上の公知として承認申請されるにはTable 2に示す条件を満たすことが必要となる。

厚生労働省が小児用医薬品開発促進に向け2005年から開始した取り組みである「小児薬物療法根拠情報収集事業」<sup>9)</sup>およびそれに続く「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」<sup>10)</sup>においてさらに多くの医薬品が医学薬学上の公知として小児の適応拡大に至っている。

小児薬物療法根拠情報収集事業は、小児薬物療法の有効性および安全性に関する文献的エビデンス等の収集および評価、国内での小児への処方実態の把握を行い、それらを医療従事者に情報提供することで適切な小児薬物療法が行われるよう環境整備することを目的として実施された。医薬品自体はわが国ですでに承認されているが、小児の用法・用量、効能・効果が承認されていないもので、しかも米、英、独、仏のいずれかで小児に対する使用が承認されており、有効性・安全性、用法・用量に関する文献情報が十分得られるものが対象とされた。小児循環器領域では、頻脈性不整脈に対するフレカイニド酢酸塩が、2010年4月に