

## 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

- 平成25～27年度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
- 分担課題:小児剤形・用量等の検討
- 現在検討を重ねている

## 世界中で小児用剤形が不足

- この事態を改善するには、  
臨床薬理学・臨床薬学を学んだ専門家の  
Advocacyが必要
- 小児を救うために  
多くの識者の参画を望みたい

## 薬理学的手法の小児臨床試験への応用に関する研究

研究分担者 矢野育子 （京都大学大学院薬学研究科准教授）  
研究協力者 尾崎雅弘 （日本製薬工業協会，ユーシーピージャパン株式会社開発本部薬事部）  
長谷川真裕美 （日本製薬工業協会，ブリストル・マイヤーズ株式会社  
クリニカルリサーチ統括部ファーマコメトリス室）  
福田剛史 （シンシナティ大学医学部小児学臨床薬理部門准教授）

### 研究要旨

日本において小児臨床試験を科学的かつ効率的に計画し、また承認審査の際の根拠となる資料を作成するためには、Modeling and Simulation (M&S) を活用することが重要である。本研究では、日本及び海外での小児臨床試験における M&S 活用の現状について調査を行った。その結果、日本で承認申請された小児適応を持つ医薬品について、M&S が承認審査の判断に用いられた例が見受けられた。また、FDA 規制下では、M&S の利用によって添付文書の小児用量が決定されたり、主要評価項目がモデル予測によって行われたりするなど、M&S の有用性を示唆するデータが多数報告されていた。今後、日本において、(1) 全ての小児臨床試験デザインにおける M&S の積極的な活用と、(2) M&S に基づく合理的な申請と効率的な承認審査、の両面を推進するために、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等が望まれる。

### A. 研究目的

日本において小児臨床試験を科学的かつ効率的に計画し、また承認審査の際の根拠となる資料を作成するためには、Modeling and Simulation (M&S) を活用することが重要である。今年度は、日本及び海外での小児臨床試験における M&S 活用の現状について調査を行い、日本における小児臨床試験ガイドライン策定や小児医薬品開発促進に向けた課題を明らかにする。

### B. 研究方法

国内外のガイドラインや、承認審査情報、PubMed, FDA 等のホームページを情報ソース

に、キーワードとして、pediatrics, PPK, M&S, PBPK, adaptive design, extrapolation, pharmacometrics を設定し、小児臨床試験に関連した M&S の実例に関する情報収集を行った。続いて収集した情報を基に、小児臨床試験領域での M&S の推進における課題の抽出を行った。

（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、公表されたデータの評価であるため、該当しない。

### C. 研究結果

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、小児に使用する可能性のある医薬品は 36 品目で、添付文書で小児に対する用法用量が記載されている医薬品は 19 品目に留まり、小児における医薬品開発が依然として遅れている現状が明らかとなった。また、小児適応のある 19 品目のうち、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 品目のみであった。承認審査情報等を精査したところ、日本人臨床試験における血中濃度や薬効の指標が、先行する外国人集団における PK/PD モデル解析の結果と適合していることを根拠に、海外用量を日本人に適用することの妥当性を示した例（オマリズマブ：ゾレアインタビューフォーム 2013 年 8 月改訂）や、日本人小児患者での Population PK に基づく AUC 推定値が、成人投与時と適合していることを、小児における有効性の判断根拠とした例（ペラミビル：Sugaya N, et al. *Antimicrob Agents Chemother*, 56(1):369-377, 2012) が見受けられた。このように、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 (Lee JY et al. *Clin Pharmacokinet*, 50: 627-635, 2011)。

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。簡単なシミュレーションの結果、古くから用いられている Ausberger II 式や von Harnack の換算表を用いた成人用量からの補正は、Allometric scaling (体重の 0.75 乗) や体表面積による補正と、ほぼ同じ挙動を示すことを確認した。一方、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 (Horford N et al. *J*

*Pharm Sci* 102:2941-2952, 2013) 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 (Rostami-Hodjegan A and Tucker TG. *Nature Reviews Drug Discovery* 6, 140-148, 2007), 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 (<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeForPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM306989.pdf>)。

#### D. 考察

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。

#### E. 結論

小児への不必要な曝露を最小限とする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 の活用が有用である。今後、M&S の小児臨床試験における運用に向けて、産官学の連携を強化する必要がある。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

本研究に関連しては無し

### 2. 学会発表等

- ・ 矢野育子：小児医薬品評価における Modeling and Simulation の活用について。第34回日本臨床薬理学会学術総会シンポジウム 31：日本小児臨床薬理学会・日本臨床薬理学会共催シンポジウム「小児の薬と臨床薬理学・臨床薬学：これから」，東京。平成 25 年 12 月 6 日。
- ・ 長谷川真裕美：小児用医薬品開発における Modeling and Simulation の活用－海外でのモデリング事例－。レギュラトリーサイエンス学会第 152 回エキスパート研修会。小児用薬開発を巡る日米欧の現状とわが国の課題－適応外薬・未承認薬問題の解決策を探る－。東京。平成 26 年 2 月 6 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

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  
平成 25 年度分担研究報告書

小児におけるバイオ医薬品等の開発

分担研究者： 森 雅亮 (横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児科部長)  
研究協力者： 武井修治 (鹿児島大学・保健学科)  
岩田直美 (あいち小児保健医療総合センター・感染免疫科)  
金子詩子 (新潟大学・小児科)  
佐藤淳子 (欧州医薬品庁)

研究内容の要旨

本年度の研究目標は、「国内の生物学的製剤の開発・承認の経緯と現状把握」である。2000 年代前半の若年性特発性関節炎 (JIA) に対する治療薬は、全身型 JIA に対してはステロイド薬が、関節型 JIA に対してはメトトレキサートが主軸の薬剤であった。これらの治療によっても 3~4 割の患児は症状の消失が難しい状態であった。全身型 JIA では治療薬として用いられるステロイド薬の減量が困難となると、副作用としての成長障害が骨粗鬆症など新たな障害が問題となる。つまり、2000 年代前半の全身型 JIA の長期予後は、おおよそ 6 割の患児で寛解の維持が困難であったことになる。ここで登場したのが、過剰なサイトカインの遮断を目的とする生物学的製剤 (バイオ医薬品) であり、現段階では小児領域では TCZ、エタネルセプト、アダリムマブの 3 剤が本邦では認可されている。

とくに、ここでは、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、治験導入から認可、認可以降の適正使用を目指した取り組み、今後の取り組みについて考察した。

A. 要旨

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。

## B. 治験導入から認可まで

### 1) 治験開始までの背景

JIA は、原因不明の自己炎症・自己免疫機序により長期にわたり炎症が持続し、関節破壊などのため日常生活動作 (activities of daily living: ADL) の低下をきたす疾患である。JIA は大きく分けて関節炎が主体の関節型 JIA と、発熱による全身炎症の一部分症状として関節炎を呈する全身型 JIA がある。JIA の発症頻度は、小児人口 10 万人に対して推定 9.74 人 (4.38 - 25.45) 程であり<sup>1)</sup>、全国で 1700 人と推計され、国内では約半数が全身型 JIA であると報告されている。

抗 IL-6 レセプター抗体の治験が開始される 2000 年代前半の JIA に対する治療薬は、全身型 JIA に対してはステロイド薬が、関節型 JIA に対してはメトトレキサート (MTX) が主軸の

薬剤であった。これらの治療によっても 3~4 割の患児は症状の消失が難しい状態であった<sup>2)</sup>。全身型 JIA では治療薬として用いられるステロイド薬の減量が困難となると、副作用としての成長障害が骨粗鬆症など新たな障害が問題となる。2000 年代前半の全身型 JIA の長期予後は、おおよそ 6 割の患児で寛解の維持が困難であった<sup>3)</sup>。関節型 JIA は、関節炎の数や血清因子の有無により更に細かくタイプが分けられるが、このうち進展性少関節炎やリウマチ因子 (RF) 陽性多関節炎などの多関節に活動性を有する JIA では、完全な関節炎の抑制が難しく長期経過で関節破壊や拘縮をきたす症例が存在し、新たな治療薬が切望されていた。

### 2) 治験開始からトシリズマブ申請の経緯

抗 IL-6 レセプター抗体の開発・治験を行った中外製薬株式会社により、非臨床試験による薬理作用や薬物動態が検討され、健康成人に対する第 1 相治験、成人患者に対する第 2 相試験が施行された後、小児患者への投与計画が横浜市立大学医学部小児科より発案された。医薬品機構への治験相談後、製薬会社内の治験審査委員会 (institutional Review Board: IRB) で確定がなされ、抗 IL-6 レセプター抗体 (開発名 MRA) の全身型 JIA に対する第 2 相試験の治験届が提出・承認された。第 2 相試験は、小児に対する治験が一般的でなかった状況から横浜市立大学医学部附属病院 1 施設のみで行うこととした。横浜市立大学医学部附属病院における IRB での審査後、第 2 相試験を開始した。

第 2 相試験により全身型 JIA に対する有効性の確認と用法用量の検討後、結果を踏まえ医薬品機構への治験相談がされた。その後、製薬会社内の IRB で MRA の全身型 JIA に対する第 3 相試験の確定がなされ、治験届が提出・

承認された。

MRAの全身型JIAに対する第3相試験は2004年5月から多施設共同で行い、横浜市立大学医学部小児科を中心に、全国7施設で行った。治験参加施設は、地域の偏在をなくしかつ小児リウマチ疾患に対する専門性を確保するため、東北地区1施設（宮城県立こども病院）、関東地区2施設（千葉大学医学部小児科、横浜市立大学医学部小児科）、中部地区1施設（あいち小児保健医療総合センター）、関西地区2施設（大阪医科大学医学部小児科、兵庫県立こども病院）、九州地区1施設（鹿児島大学医学部小児科）とした。各施設でのIRB審査後、治験が開始された。

MRAの多関節に活動性を有するJIAに対する一般臨床試験が、2004年10月から全国7施設で行った。治験参加施設は、地域の偏在をなくしかつ小児リウマチ疾患に対する専門性を確保することを目標に、関東地区1施設（横浜市立大学医学部小児科）、中部地区1施設（あいち小児保健医療総合センター）、関西地区2施設（大阪医科大学医学部小児科、兵庫県立こども病院）、九州地区1施設（鹿児島大学医学部小児科）とした。各施設でのIRB審査後、治験が開始された。

結果を踏まえ、2006年4月に厚生労働省、医薬品審査機構へ全身型JIAおよび多関節に活動性を有するJIAに対するMRAの承認申請を行った。

### 3) 全身型JIAに対するMRA治験

本治験開始前に5例の難治性全身型JIA患児に対し、抗IL-6レセプター抗体を治験外でし、少数例に対してであるがその効果が確認していた。この結果を基に既存の治療で効果不十分もしくはステロイド減量困難な難治性全身型JIA患児11例を対象とし、第2相試験がopen-label, dose-escalating studyを行

った<sup>4)</sup>。全身型JIAに対するMRAの第3相試験は56例の全身型JIA患児が参加し、double-blind, placebo-controlled studyとして行った<sup>5)</sup>。これらの試験により、全身型JIAに対する抗IL-6レセプター抗体8mg/kgの2週間投与の十分な効果と忍容性が確認された。

第3相試験終了後から承認・認可までの期間は長期投与試験として抗IL-6レセプター抗体の投与を継続した。

### 4) 多関節に活動性を有するJIAに対するMRA治験

多関節に活動性を有する一般臨床試験は、19例を対象にMRA 8mg/kgを4週毎に3回投与するopen-label studyとして行った<sup>11)</sup>。これにより、多関節に活動性を有するJIAに対する抗IL-6レセプター抗体8mg/kgの4週間投与の十分な効果と忍容性が確認された。

一般臨床試験終了後から承認・認可までの期間は長期投与試験として抗IL-6レセプター抗体の投与を継続した。

5) トシリズマブのJIAに対する適応症追加  
上記の治験結果を基に、2008年4月、関節リウマチの適応拡大承認取得にあわせ、全身型JIAおよび多関節に活動性を有するJIAに対して、抗IL-6レセプターモノクローナル抗体（一般名：トシリズマブ）が追加承認された。

## C. トシリズマブ認可以降の取り組み

### 1) JIA研修会（資料1）

トシリズマブは、それまでの治療薬ではみられない炎症を惹起する生理的機能を遮断する効果を持つ薬剤であり、トシリズマブ使用に当たっては、使用に関する注意点をJIA患児の診療を行う医師に対し広く知識として普

及することが必要であった。

こうした薬剤としての特殊性から、トシリズマブの承認には専門性および安全性の確保が求められ、使用する医師ならびに施設の要件が定められた。審査機構から当初「本剤の使用に当たっては小児リウマチ専門医に限定する」と述べ、安全性の確保を充分に行ってほしいとの要望があった。しかし、小児リウマチ専門医（小児科専門医＋リウマチ専門医）は少なく、しかも地域偏在が著しい状況にあったため（全国で 33 名）、全国の JIA 患児に対応することが困難であった。こうした状況から、専門性を確保しつつ全国に散在する本症の患児に対応するため、〈医師の要件〉として「治験参加医師、小児科専門医かつリウマチ専門医、本剤による治療経験のある医師による教育・研修を受けた小児科医」の規定が行われた。このため日本小児リウマチ学会が研修会を催し、若年性特発性関節炎の診断・治療に関する知識の普及、トシリズマブの安全な使用方法の普及に努めている。研修会受講者には「研修終了証」を配布している。トシリズマブ承認から 2014 年 2 月までの研修会参加者数の表 1 に示す。

## 2) 「治療の手引き」の作成

新たな薬剤をより安全に、国内で偏在なく使用可能とする取り組みの一つとして、トシリズマブの JIA に対する追加承認に先立ち、日本小児リウマチ学会と日本リウマチ学会小児リウマチ委員会とともに、2007 年に「若年性特発性関節炎 初期診療の手引き (2007 年)」を作成した<sup>6)</sup>。この手引きに準じて診断・治療を受けた患児のうち、治療反応性が乏しい例については、生物学的製剤という次の段階の治療が必要となり、トシリズマブを含めた生物学的製剤使用へとトリアージすることを可能とした。

全身型 JIA および多関節に活動性を有する JIA に対して、トシリズマブが追加承認された後、2008 年 5 月に「若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤治療の手引き (2008)」を日本小児科学会雑誌に掲載した<sup>7)</sup>。広く小児リウマチ専門医を中心に活用頂くことで、効果を最大限に引き出し、副作用を最小限にするためのルール作りを目指し作成し、最低限必要なトシリズマブの特性や、JIA に対するトシリズマブの適応と除外基準、使用上の注意点などを言及した。

## 3) 安全情報に対する対応：マクロファージ活性化症候群 (MAS)

全身型若年性特発性関節炎の特定使用成績調査（全例調査）に登録された症例において（集計期間：2008 年 4 月 16 日～2012 年 1 月 15 日）、MAS または関連事象として報告された「貪食細胞性組織球症」が 23 例 25 件あげられた。この全例調査の結果は過去の報告の MAS 発症頻度を越えるものではなかったが（注）、薬剤使用中は従来の MAS と異なる病像を呈するなど重要な情報を含んでいた。このため販売元である中外製薬株式会社が症例を集積し、アクテムラ JIA 安全性評価委員会から、JIA にトシリズマブを使用している医師へ、報告例の詳細な情報を記載した小冊子が提供され、トシリズマブ使用中に MAS を発症した際の注意点が広く周知された。

この情報提供は、その後の MAS 発症事例の安全性確保に広く寄与した可能性が高く、全例調査が継続され、それを有効に活用した事例として高く評価できる。

（注）全例調査観察期間（52 週間の）内に発症した MAS または関連事象の副作用発現率は 5.3%（15/284 例）であった（集計期間：2008 年 4 月 16 日～2012 年 4 月 10 日）。同じ条件での調査ではないものの、文献では、国内で全



身型 JIA の発症から 6 ヶ月以内に MAS を合併した患者は 7.7%<sup>8)</sup>、また海外では 6.8%<sup>9)</sup> ～ 13%<sup>10)</sup> と報告されている。

#### D. 今後の取り組みに対する考察

##### 1) 疾患登録制度

生物学的製剤の長期（数十年）にわたる治療成果や安全性の確認には、使用例の大部分を把握可能な経年的なデータベース構築が必要である。トシリズマブは適応拡大承認取得時の承認条件として、製薬会社による全症例を対象とした使用成績調査が義務付けられた。しかし、その際に得られた情報は製薬会社に帰属しており、本調査のような機会においても限定的な情報の共有のみ可能な状況にある。

一方で現在、日本小児リウマチ学会において小児リウマチ性疾患の登録制度に関するワーキンググループが立ち上がり、データベース構築に対する準備が勧められている。しかし、継続した専門の作業員確保が困難であるなど単一の学会のみによる運営は、その学会の規模により困難な点が増加する。新規の小児医薬品に対する国の対策成果を評価するという観点においても、こうした取り組みに対して施策・支援が必要であろう。

##### 2) 治療の手引きの改訂

新規薬剤の安全性および有効性を診療に生かすために、定期的に治療の手引きを改訂していく必要がある。現在、日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会のメンバーを中心に、「初期診療の手引き」の改訂作業が勧められている。今後トシリズマブを含めた「生物学的製剤治療の手引き」に関しても、順次改訂が望まれる。

##### 3) 安全性評価のための委員会

トシリズマブは社外安全性評価委員会およ

び日本リウマチ学会抗リウマチ薬市販後調査委員会による安全性評価を受けている。これらの委員会には小児リウマチ性疾患を専門とする小児科医が属している。しかしながら、JIA 患児に対しトシリズマブを使用する医師が最も多く所属する公的機関である小児リウマチ学会は、現在安全性評価に関与していない。

小児期は様々な感染症に初めて罹患する時期であり、予防接種などの施行も多い。小児に使用される炎症や免疫応答に関与する薬剤に関して安全性評価を行う際は、こうした小児期の特性を把握し評価できる小児科医が、より公平にかかわる体制作りが望ましい。今後、小児リウマチ学会における PMS 委員会が安全性評価に関与していくことは検討課題であろう。

#### E. 来年度の活動目標

- ・ 2014 年以降の研究目標を下記に示す。
  - 1) 海外での生物学的製剤の開発状況
    - ・ EMA でのガイダンス・EU サマリー等の書類の収集
    - ・ 現況に関するリアルタイム情報システムの確立
  - 2) 現在施行中の臨床治験の進捗状況と問題点
    - ・ アバタセプト～欧米での JIA 治療ガイドラインに記載
    - ・ インフリキシマブ～難治性川崎病での二重盲検試験
  - 3) 今後の生物学的製剤の適応拡大
    - ・ 国際治験実施による早期承認を目指して～カナキヌマブの CAPS 以外の周期性発熱症候群に対する臨床治験計画～

#### F. 参考論文

- 1) 横田俊平、森 雅亮、他、平成 12 年度

厚生科学研究子ども家庭総合研究事業.  
「若年性関節リウマチの実態調査と QOL  
向上の医療・行政的政策立案」

- 2) Wallace CA, et al. Arthritis Rheum 52:  
3554-3562, 2005
- 3) Oen K, et al. J Rheumatol 29: 1989-1999,  
2002
- 4) Yokota S, et al. Arthritis Rheum 52:  
818-825, 2005
- 5) Yokota S, et al. Lancet 371: 998-1006,  
2008
- 6) 横田俊平、他. 日本小児科学会雑誌 111:  
1103-1112, 2007
- 7) 横田俊平、他. 日本小児科学会雑誌 112:  
911-923, 2008
- 8) 武井修治、他. 法制化後の小児慢性特定  
疾患治療研究事業の登録・管理・評価・  
情報提供に関する研究. 総括・分担研究報  
告書 2008: 102-113
- 9) Sawhney S, et al. Arch Dis Child  
85:421-426, 2001
- 10) Behrens EM, et al. J Rheumatol 34:  
1133-1138, 2007
- 11) Imagawa T, et al. Mod Rheumatol  
22:109-155 2012

平成 25 年度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 年度研究分担報告書

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

分担研究者：大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科	平野慎也
研究協力者：国立病院機構京都医療センター 小児科	河田 興
医薬品医療機器総合機構	佐藤 淳子
協和発酵キリン株式会社	秋山 裕一

研究要旨

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を円滑に進めるため、研究協力者を選定し、新生児における治験・適応拡大について国内外の現状について情報収集を開始し、取り組み・方法論とそのメリットや限界などについて検討を始めた。

国内および欧米の医薬品開発の流れおよび現状を把握し、研究協力者と共に開発側からの立場、海外での開発状況（欧州医薬品庁 European Medicines Agency; EMA）、国内での小児治験についての状況の確認を行った。

A. 研究目的

本研究の目的は、欧米の小児医薬品開発の流れを把握しつつ、小児科学会（分科会）、医薬品医療機器総合機構、日本製薬工業会でのそれぞれの小児科領域の医薬品への取り組みを連携させ、新生児における治験・臨床試験の方法論や、新生児領域における適応拡大の方策について検討を行うことである。

B. 研究方法

分担研究者は新生児集中治療室をもつ総合周産期母子医療センターに属し、かつ小児医薬品開発については、新生児・小児を対象とした企業主導、医師主導の治験を治験推進室長として取り組んできた経験を持つ。本研究の研究協力者としては、未熟児新生児医療の専門家である小児科学会薬事委員（河田興）、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）（佐藤淳子）、また開発

側として日本製薬工業協会（秋山裕一）をメンバーに選定した。

それぞれの立場から、新生児における治験・臨床試験の方法論や、欧米（欧州）での小児治験、特に新生児領域での情報の収集、新生児領域における適応拡大の方策について検討を行った。

C. 結果

① 新生児未承認薬・適応外薬の解決方法の検討（河田 興）

目的

新生児適応外医薬品については、平成 9 年 2 月に初回調査が行われ、平成 14 年度及び平成 15 年度の厚生科学研究費補助金（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（主任研究者大西 鐘壽）分担研究報告書 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）には未熟児新生児における新生児未承認薬（現行での適応外薬を含む）のリスト 119 品目（うち抗菌薬・抗ウイルス薬 31 品目）が明示され、日本医薬品集での記載の確認とともに、その医薬品の必要性などについての全国の新生児担当医師へのアンケート調査のもとカテゴリー分類が実施され報告されている。日本未熟児新生児学会がその後約 10 年に渡りプライオリティリストを作成・提出し、そのプライオリティリスト上の医薬品については一定の適応外使用解決の道筋をつけることが出来た。

新薬の開発及び治験と並行して、従前使用してきた医薬品の適応外使用の解決方法を検討することは、今後の新生児領域での治験を含む臨床研究の実施環境について方針を見出す方法の一つである。

#### 方法及び対象

平成 14 年度及び平成 15 年度の厚生科学研究費補助金（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（主任研究者 大西鐘壽）分担研究報告書にリストされた新生児適応外薬のリスト 119 品目（表 1 93 品目、表 2 抗菌薬・抗ウイルス薬 26 品目）・平成 15 年度の追加の抗菌薬・抗ウイルス薬 8 品目含む 39 品目（表 3）について、平成 26 年 2 月に医薬品医療機器総合機構 HP の添付文書情報で低出生体重児・新生児への 1. 用法・用量の記載あり、2. 慎重投与、3. 安全性未確立、4. 記載なし・不詳、5. 投与しないことが望ましい、6. 禁忌、に分類した。

さらに（1）使用の商品名、（2）必要性、（3）他の対象疾患、特殊な使用など、および（4）その他の新生児未承認薬、について研究者の一人が確認し、全国の新生児医療に携わる医師、医療施設にアンケート調査を行うための予備検討をした。

#### 結果及び考案

表 1 にリストされた抗菌薬・抗ウイルス薬を除く適応外薬 93 品目は主に未熟児や仮死などの NICU での治療薬である。その 93 品目のうち、6 品目が平成 16 年度までに新生児で承認され、さらにそれ以降で小児等への使用が承認されたものは 8 品目（アルギ U、ノーベルパール\*、ノバルジン Cap、リン酸 Na 補正液\*、ホスリボン\*、フェンタニル、アイノフロー\*、ホストイン）で、4 品目\*が新生児での用法用量の記載があった。クエン酸カフェイン、ミダゾラム、酢酸オクレオチド、ドキサプラムで治験、臨床研究などの対応がなされ、今後承認の可能性があった。製剤が市場から撤退し、リストから消失したものにミオブロック（→エスラックスなど）、コンクライト P（→リン酸 Na 補正液）、イミダリン、ネンブタールなどが確認された。平成 16 年度のカテゴリー分類で国内に医薬品があるが小児（新生児）の用量が不明確なもので海外の添付文書では記載があるもの（6-イ）とされた 12 品目のうちドブトレックス、ドルミカムについては新生児における用法用量の記載が見られた。フェニトイン（→ホスフェニトイン 2 歳以上での適応あり）や、リストにはない新たに開発され新生児で使用されているリコモジュリン（DIC への適応）などの品目についてのリストへ追加を今後検討する必要がある。血管腫へのβブロッカーや未熟網膜症へのイソプロテレノール、乳び胸水に対してのオクトレオチドなどの試みのように今後明確なエビデンス構築を試みられるべきものをどう抽出・対応するかの検討も必要である。

表 2 に示した抗菌薬・抗ウイルス薬 26 品目（21 項目）のうち低出生体重児・新生児への用法・用量の記載あり 3 品目、慎重投与 1 品目、安全性未確立 13 品目、記載なし・不詳 3 品目、投与しないことが望ましい 1 品目、禁

忌0品目であった。抗菌薬についてはモデル & シミュレーションや Population PK などを利用して適切な用量設定が可能であることから、その新生児での適応外使用の解決方法は他の薬剤と異なる可能性がある。

表3の追加薬品リスト39品目中12品目について添付文書上の新生児への記載内容の変化があった。そのうちの8品目が「記載なし・不詳」から「慎重投与」もしくは「安全性未確立」への変更であった。H15年度報告書以降で追加リストされたこれらの薬剤は循環器領域や代謝領域の薬剤が重複しており、その一部でその領域学会等からの働きかけによる対応、改善があった。他領域の関係関連学会と協調して解決するものが多く含まれていた。

#### まとめ

新生児適応外薬のリストの検討結果、添付文書の変更は一部で実施されているものの、用法用量の記載にいたるものは限定的で、新たな適応外使用薬品が発生する素地が充分あることも判明した。新たに適応取得などが得られた医薬品では、少なくとも新生児での使用の可能性のあるものについて、治験実施段階や、市販後調査などでの適切な系統的情報収集により、新生児への添付文書への適切な情報反映の方法が求められる。

#### ②欧州における小児医薬品開発に関する規制とその成果（佐藤淳子）

従前、欧州においても、小児に使用される医薬品の50%以上が小児において安全性や有効性が確認されていない状況にあった。適切な用法・用量もわからず、また、小児に対する適切な剤形もないまま医薬品が投与されることは小児に対し避け得る不必要なリスクをもたらすことにもなりかねない。この状況を回避するためには、小児を対象とした臨床試験の実施等、適切な情報収集が必要不可欠である。このような状況から、EUでは小児用

医薬品規制を導入するに至っている。

#### 1. 欧州の小児用医薬品規制

現行の規制である Regulation (EC) No1901/2006は2006年12月27日に発出され、2007年1月26日より施行されている。

この規制の目的として下記が記載されている。「小児集団(新生児から18歳までの集団)に用いられる医薬品の開発及びアクセスのしやすさを促進すること、小児に使用される医薬品を対象とした質の高い倫理的な研究の実施と小児に対し適切に承認された下での医薬品使用を確保すること、種々の小児集団における医薬品使用に関する情報の入手しやすさを改善することである。これらの目的は、小児を不必要な臨床試験に晒すことなく、また、他の年齢層に用いられる医薬品の承認を遅らせることなく達成されなければならない。」この目的を達成するため、EUでは新医薬品の申請時に、事前に承諾された Paediatric Investigation Plan (PIP) に従い実施された試験結果の提出が求められることとなり、各医薬品において必要とする小児対象試験を決定する組織として Paediatric Committee (PDCO) が組織された。

#### 1-1) 小児臨床試験が求められる医薬品

この規制の導入により、EUにおいては、原則としてすべての新医薬品の申請には、PIPに従い実施された小児臨床試験の結果の提出が求められるようになった。しかしながら、(a) 当該医薬品が小児集団に対して無効であるか又は安全でない可能性がある場合、(b) 対象となる疾患や症状が成人集団のみに起こり得るものである場合、(c) 当該医薬品が小児患者に既存の治療法と比べて著しい治療上のベネフィットをもたらさない場合については、小児対象試験の実施が免除されることになっている。

また成人での安全性や有効性を確認してか

ら小児対象臨床試験を実施した方が良いと考えられるような場合については、その実施が猶予されることがある。

#### 1-2) 小児用医薬品規制のインセンティブ

当該医薬品が、全ての EU 加盟国でその医薬品の販売承認が得られ、かつ、小児臨床試験結果が製品情報に記載された場合には、たとえ試験結果が Negative なものであったとしても PIP を適正に遵守して実施されたものである限り、当該医薬品に対して補充の特許保護証明 (SPC: supplementary protection certificate) 期間の 6 ヶ月間の延長が認められる。なお、その医薬品がオーファン指定された医薬品である場合には、EU オーファン規制の下での 10 年間の市場独占期間に加え、2 年間の期間延長が認められる。特許期限切れの医薬品に対してはインセンティブとして、そのような医薬品を用いて小児用途に適した製剤を開発した場合、10 年間のデータ保護期間が付与される小児用途販売承認 Paediatric-use marketing authorisation (PUMA) の仕組みが設けられている。

また、開発期間中のインセンティブとしては、治験相談の無償化が挙げられる。

実際にどのくらいこの制度が活用されているかについては、Annual report にて確認することが出来る。

その他、EU Framework Programmes for Research and Technological Development を通して European Union が特許切れの医薬品に対し資金的援助を行うような枠組みも存在している。

#### 1-3) PDCO の設立

EU の医薬品規制当局である European Medicines Agency (EMA) には従前より、The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP、元 CPMP) の中には、Paediatric Working Group が存在していたが、この

Working Group に代わり、小児用医薬品に関する EMA での業務を取りまとめるために、2007 年 7 月に PDCO が設置された。PDCO の主な役割は、企業が PIP として実施すべき試験を決定することにあるとされている。他の Committee と協働してその業務に当たっており、CHMP やその下部組織である Scientific Advice Working Party 等と連携して小児医薬品開発に関する評価に対応している。

PDCO は、Regulation (EC) No1901/2006 に定められており CHMP より指名された者、EU 加盟 28 カ国の規制当局から指名された者 (CHMP により指名された国を除く)、欧州委員会に指名された患者団体の代表、欧州委員会に指名された医療関係者の代表により構成される (各々に 1 名の代理がたてられている)。委員の任期は 3 年である。

毎月 (8 月を除く) 3 日間の会合が開催され、個別医薬品の PIP 等に関する議論が実施されている。各回の Agenda、議事録については、EMA のホームページにて公開されている。

#### 1-4) 開発早期における小児開発検討の要求

小児用医薬品を開発しようとする者は、事前に小児用医薬品開発計画である PIP について PDCO の承諾を受けなければならない。PDCO によって PIP が承認された後には、その内容が当該企業に対し拘束力を持つことになる。小児に対する用法・用量を確立するためのタイムラインや方法、年齢に相応しい剤形、小児集団のうち開発対象となる疾患/症状の全ての小集団等の情報が PIP には含まれている必要がある。PIP に対して EMA が行なった決定に関する情報は、企業秘密に係るデータを除いた上で EMA のホームページ等で公表されている。

試験終了時には、PIP の遵守状況について確認が行われ、SPC 等のインセンティブを与えられるか否かがチェックされる。この遵守状況の確認は、販売承認申請あるいは新効能、

新剤形、新投与経路追加の申請の前に行なわれる必要がある。医薬品開発の途中で新たな情報が得られた場合等、承諾された PIP を修正するためには PDCO に対して申請が必要となることもある。これらの試験についてはその概要や結果が、EudraCT 上で公開されなければならないこととされている。

#### 1-5) 小児医薬品開発に関連するネットワーク

EMA では 2009 年 2 月に、EU 各国又は EU 域内の小児研究ネットワークやセンターを構成メンバーとする European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA) を立ち上げ、小児分野の試験研究、とりわけ PIP 関連の試験のサポートを行っている。

また、効果的な小児用医薬品開発のためには、EU 外との連携も重要であり、2007 年には米国 FDA と "Principles of Interactions: Between EMEA and FDA Pediatric Therapeutics" を締結し、以後、個別医薬品の臨床試験デザインや特定の疾患に対する臨床開発ガイドライン等について、意見交換がなされている。このクラスターでは、定例の会合として月 1 回の電話会議を実施し、個々の試験計画に対する意見や、対象となる疾患の治療薬開発に必須と考えられるデータ等について、意見が交わされている。日本の医薬品規制当局である Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) も 2009 年より本クラスターに参加し、現在では、カナダの医薬品規制当局である Health Canada 及びオーストラリアの医薬品規制当局である Therapeutic Goods Administration (TGA) を含む 5 地域の医薬品規制当局が小児を対象とした医薬品開発について定期的な意見交換を実施している。

#### 2. 小児医薬品開発規制導入の効果

Regulation (EC) No1901/2006 が導入されてから 5 年が経過した段階で、その成果が

5-Year Report to the European Commission として公表されており、概要は以下のとおりである。

#### 2-1) PIP について

Regulation (EC) No1901/2006 が導入されてから 2011 年末までの間に 682 の PIP について検討され、476 件について PDCO の同意が得られ、206 件について免除が承認されている。PIP に合意が得られた段階では、75% の医薬品は EU 内では承認されていなかった。PDCO で合意が得られた PIP のうち、Neonatology-Intensive care 領域を開発効能・効果とした PIP は全体の 2% と集計されているが、感染症など他の疾患領域に分類される PIP の中にも新生児を開発対象としているものは多く、PDCO で合意された PIP の 4 分の 1 は開発対象に新生児を含んでいる。新生児は、その脆弱性や、倫理的観点、新生児特有の病態等の特徴から年長の小児に比べ臨床試験の実施に際し、乗り越えなくてはならない問題も多い。提出時に予め企業が新生児を試験対象としていた PIP は 60 件、企業は新生児を試験対象外とすることを提案したが PDCO により新生児も試験対象とすることが要求されたものが 50 件であり、結果として 110 の PIP について新生児が試験対象とされている。これは、新生児とは関係のない効能・効果等を除いた 385 の PIP のうちの 28% に該当している。110 の試験目的の内訳は、薬物動態及び忍容性確認試験が 58 件、Non-controlled safety and activity trials が 24 件、Controlled safety and efficacy trials が 47 件となっている。

小児医薬品規制施行から 2007 年末までに、29 の PIP が PDCO の決定に従い完遂されている。PDCO による評価の結果、24 の小児新効能・効果と 7 の小児用剤形について Positive な結果が得られたが、残念なことに完遂された PIP のうち、5 つについては小児に対する

当該医薬品の使用を支持しない結果に至っている。2008～2012年の間に承認された113の新規有効成分のうち10について小児の効能・効果が取得されている。10のうち1つについては、PUMAが要求され、承認されるに至っている。既承認医薬品については、Regulation (EC) No1901/2006に基づき、EUとしての承認である中央承認の18医薬品、EU加盟国の各々の承認である各国承認の12医薬品がこの5年間に新たに小児の効能・効果を取得している。

開発プログラムの進行に伴い、合意されたPIPの約半数が変更の必要性が生じている。変更が生じた理由はタイムラインの変更など様々である。

小児の医薬品規制においては、不必要な試験の実施を回避することも目的の一つとして挙げており、他集団からの有効性の外挿等、新たな開発アプローチが22%のPIPにおいて要求されている。その一方で、これまで、小児において臨床試験が実施されてこなかったような領域についてPDCOが試験の実施を要求しているケースもある。残念なことにPIPや免除希望の提出は規制で要求されているより遅れており、未だ改善が必要な状況にある。実施中ないしは計画中の小児に関する研究の公表は不必要に同じような試験を実施することを回避するのに有用である。EudraCTにはプロトコルを含む臨床試験の情報が登録、公開されており、小児臨床試験についてもこのデータベースへの登録が義務化されている。2011年末までに合意された110のPIPがEudraCTに掲載されている。EudraCTにはPIPとして合意された臨床試験のみならず、研究者がスポンサーとなるような試験も登録されており、2007年からは年間350程度の小児対象の臨床試験の登録がされている。

新生児領域の臨床試験は小児集団の中でもUnmet needsの高い領域であり、過去においては、ほとんど臨床試験が実施されてこな

かった領域であるが、PDCOは新生児を対象とした臨床試験もその実施を求めている。しかしながら、新生児を対象とした臨床試験はすべての医薬品やすべての効能・効果に必要とされるものではないため、新生児を対象とした試験が求められているのは、合意をされたPIPの3分の1程度に留まっている。

## 2-2) 小児に関する情報の充実について

小児医薬品開発に関する規制導入後に約1000種類の有効成分において18,000を超える小児対象臨床試験が実施された。EMAには、EUとしての中央承認ではなく、EU加盟各国個別に承認を取得している医薬品を取りまとめるグループとしてMutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh)が設置されているが、このグループにおいては248の有効成分について、優先度の高い順に評価が実施されており、2011年末までに65のSummary of Characteristics (SmPC)に変更がなされており、各国承認となっている古い医薬品についても小児に関する情報が追加記載されている様子が窺える。

## 2-3) インセンティブの活用状況

2011年末までにArticle 36(1) of the Paediatric Regulationに基づいて、16のEU加盟国の特許庁(Patent Office)が11の医薬品について6カ月のSPC延長が与えており、総計105のSPC延長があった(11医薬品のすべてが16加盟国のすべてで延長されているものではない。)10年間の市場独占権については、1医薬品について認定されている。EMAにおいて、治験相談については、Scientific Advice Working Partyというグループが対応を行っているが、小児を対象とした開発を計画している医薬品については、2007年より非公式にPDCOメンバーもその検討に参加していたが、2009年にPDCOメンバーが検討に参加することが明文化された。



PDCO メンバーは主として小児の専門家の観点から、非臨床試験も含む開発計画に対し検討を行っている。PDCO は EMA として対応している小児に関する治験相談のほぼすべてに関わっており、その数はおおよそ年間 70 件程度である。約 150 の製薬企業が小児に関する治験相談を実施し、EMA からのアドバイスを受けている。全治験相談数における小児を対象とした試験の相談は全体の 20%程度を占めているとされている。

#### 2-4) ネットワークの充実化

Paediatric Regulation 実施の一環として、外部専門家や国際的な協力の充実も重要視されている。EMA-FDA-PMDA-Health Canada による電話会議は各国間の守秘義務協定の下、2011 年末までに 54 回を数え、小児用医薬品の開発を中心とした時期を得た情報交換を実施して来ている。また、EMA は World Health Organization (WHO) とも協力体制を構築したり、the Global Research in Paediatrics project (GRIP) のパートナーなど、小児により良い医薬品を届けるべく努力を続けている。PIP の実施に際し生じてくる疑問点・問題点等を解決するために EMA/PDCO は外部の専門家との交流も大切にしている。

また、EMA は、Pre-submission meeting 等を通じた個別企業や関連団体との交流にも努めており、特に Small and Medium Sized Enterprises (SMEs) との交流を重視している。

2009 年に設立された Enpr-EMA では EU を中心とする 18 のネットワークと協力体制を築き、臨床研究や医薬品開発を支援している。年 1 回の体面会合が開催され、組織体制、資金面等様々な問題点やその解決に向けての議論がなされている。

#### 3. さいごに

EU において新たな規制が導入されてから 6 年が過ぎ、明らかな効果が見えていることは

事実であろう。臨床開発の非常に早い段階において、開発者である製薬企業や行政等 Stakeholder らが小児の開発の必要性、実施すべき臨床試験について検討をするようになったことは、効果的な開発には大変大きな影響を与えている。その一方で、検討の時期が早いにも関わらず、詳細なプロトコールまで要求されることから、実際の小児対象臨床試験開始に際しては、開発早期にて PDCO の合意を得ていたプロトコールに変更を加えなくてはならない場合が多く、二度手間になっている点など、解決すべき問題も浮き彫りにされつつある。多くの先進国において、少子化が進行している今日、小児用の医薬品開発に際しては、成人以上に国際共同治験等の国際協力が重要となるといえよう。成人領域においては、本邦においても世界同時開発、同時申請、同時承認が進みつつあるが、小児を対象とした医薬品開発については、本邦には欧州のような小児用医薬品規制が存在しないためか、国際共同治験を検討される事例は少ないように思われる。その結果、日本が小児領域での開発を検討し始める頃には、海外では既に小児開発が終了しているような状況も多いのではなかろうか。医薬品が必要とされる機会の多い時期であり、ヒトとして生命を受けた誰もが通過してきた時期であるにもかかわらず、未だ本邦の医薬品開発においては検討対象外ないしは後回しにされている感が否めない。海外で実施されている方策の是非も評価しつつ、長期的視点・短期的視点で各 Stakeholder が各々の立場から何が出来るのかを腰を据えて議論し、実行に移していくべきである。

- Report to European Commission on companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the Paediatric Regulation and on the companies that have failed to

comply with any of the obligations in this Regulation

[http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012\\_report\\_paed\\_regulation.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012_report_paed_regulation.pdf)

- PDCO: Agendas, minutes and meeting reports  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/document\\_listing/document\\_listing\\_000192.jsp&mid=WC0b01ac0580028eab](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/document_listing/document_listing_000192.jsp&mid=WC0b01ac0580028eab)
- EudraCT  
<https://eudract.ema.europa.eu/>
- Principles of Interactions: Between EMEA and FDA Pediatric Therapeutics  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/12/WC500017969.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017969.pdf)
- Global Research in Paediatrics  
<http://www.grip-network.org/index.php/cms/en/home>

#### D. 結論

新生児領域における適応拡大の方策、新生児における治験・臨床試験実施体制の確認・整備について検討をおこなった。まず平成14年、15年の新生児適応外薬のリストの検討結果、添付文書の変更は一部で実施されているものの、用法用量の記載にいたるものは限定的で、新たな適応外使用薬品が発生する素地が充分あることも判明した。新たに適応取得などが得られた医薬品では、少なくとも新生児での使用の可能性のあるものについて、治験実施段階や、市販後調査などでの適切な系統的情報収集により、新生児への添付文書への適切な情報反映の方法が求められる。

次に、欧州における小児医薬品開発に関する規制を検討した。日本とは違った小児医薬品開発への規制が明確に存在していることがわかった。

小児の特殊集団である新生児は特にその医療提供の環境が他の小児集団とは違っている。また、海外とは文化的背景、医療提供システムの違いなど小児に限らない問題も存在する。少なくとも特殊集団、特に新生児における治験・適応拡大の問題解決のためには、各治験実施施設のインフラ整備とともに現場からの情報を収集発信し、そして小児の医薬品開発の規制作成に結びつくような、国レベルでの理解を求め続けていくことが必要である。

#### F. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. H14 年度の新生児適応外薬カテゴリー分類と H25 年度添付文書記載

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		新生児の用法用量記載	適応疾患
19	カフェイン	カフェインサイトレイト	1		治験終了申請中	未熟児無呼吸
		無水カフェイン	2-イ-②			
55	フェノバルビタール静注 用		2		ノーベルパール	1 新生児けいれん
82	静注用ロラゼパム	本邦には錠剤のみあり	2		なし	新生児けいれん
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	3		ノベルジン	3 ウイルソン病
		酢酸亜鉛	1	本邦で治験中		
ぼ		ボラブレジンク	2-イ-②		(プロマック)	4
84	経ロリン製剤	補正用電解質液コンクライト -P: 静注用である。	4		ホスリボン	1 低リン血性くる病
73	リドカイン塩酸	キシロカイン法	5-ア-①	6-ア		4
15	インスリン	ノボリン R・U、ヒューマリン R	5-ア-①	6-ア		4
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		2
38	ドパミン塩酸	イノパン	5-ア-①	6-イ		4
39	ドブタミン	ドブトレックス	5-ア-①	6-イ		1

42	乳酸カルシウム	乳酸カルシウム	5-ア-①	6-イ		4	
68	ミタゾラム	ドルミカム	5-ア-①	6-イ	臨床研究終了申請		鎮静
11	アルギニングルタメート	アルギメート	5-ア-①	6-イ	アルギU	3	高アンモニア血症
12	アルブミン製剤	アルブミン	5-ア-①	6-イ		3	
13	イソプロテレノール	プロタノール-L 注	5-ア-①	6-イ		4	
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		2	
61	フロセミド	ラシックス注、フロセミド細粒	5-ア-①	6-イ		2	
62	プロプラノロール塩酸	インデラル注	5-ア-①	6-イ		3	
63	ベクロメタゾンプロピオン 酸	ベコタイド 50	5-ア-①	6-イ	キュパール	3	
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?	
4	ATP	アデホス-L	5-ア-①			4	
8	アトロピン	硫酸アトロピン注	5-ア-①			3?	
9	アミドトリゾ酸	ガストログラフィン	5-ア-①			2	
16	ウリナスタチン	ミラクリット	5-ア-①			3	
17	ウロキナーゼ	ウロキナーゼ	5-ア-①			3	
18	エピネフリン	ボスミン注	5-ア-①			2	