

(専門家等の) 助言を受けたうえで評価され、LRECs も適宜助言を受けることが特に重要である。多施設プロトコルを検討している LRECs は、当該研究に対する各施設からの反対点が無いことを確認しておくべきである(例えば、研究対象者、民族的要因、研究設備、各施設の研究者に関して)。

LRECs の義務については明確に述べられてきている。MRECs の義務についても略述されてきた。重要なのは、各プロジェクトが以下のことを満たしていると委員会が納得することである：

- 有用な問いへの回答を提示する
- そうした問いへの回答を与えるよう最大限可能な方法で組まれている
- 実践可能である(例えば、薬剤と技術の安全性において；年齢に応じた介入である；一つの病棟であまりに多くの研究が実施されることがない、など)

MRECs と LRECs の双方とも、被験児が苦しんでいることの兆候を研究者がどのようにモニターし、どのようにそれに対応する計画であるのかについても知りたいと思う可能性がある。これには、子どもを研究から辞退させるよう援助することを含むかもしれない。LRECs は研究の進捗をモニターする追加的責任を有している。

RECs は厳格な査定者であるとともに、研究者が問題を解決できるよう援助するための親しみ易い場であるよう努めなければならない、というパラドックスに直面している。前もって完璧なプロトコルを目指すことと、家族による予想外の反応への対応を図るよう—それは後に研究デザインの変更要請に繋がる場合があるが—研究者を促すことの狭間で RECs は妥協しなければならない。

同意とアセント(賛意)

このセクションにおいて、“同意 (consent)” は当人の積極的な了承を云い、“アセント (賛意)” は黙諾(おとなしく従うこと/黙従: acquiescence)を云う。子ども(法では子どもは18歳未満として定義される)を対象とする研究に関連する法律は明確に制定されてきてはいない。一般原則の応用からは、子どもが「十分な理解力と、提示された内容を理解するに足る知性を備えている」場合には、法によって同意が求められるのは当該子どもであってその親ではない、ということが示される。子どもが熟考したうえで示す研究参加に対する拒否は、そうした理解力の存在を指し示すものとして受け取られるべきであり、そのような状況においては親の同意に依存することは賢明なことではないだろう。もしも子どもの成熟が同意を与えるには不十分であるならば、その時は有効な親の同意を取得しなければならない。

他の人々と同様に、子どもの身体の完全無欠性は法によって保護されている。こどもが、またはその親あるいはその子のために行為する保護者が、それを了承しない限りは、こどもに触れる行為を含む如何なることも合法的に子どもに対して行うことはできない。子どもを対象とする研究は通常、親、保護者、または子どもの同意に基づいてのみ行うものでなければならない。しかしながら、観察に基づく研究のいくつかは、台帳や検査といったすでに治療目的で実施された後の情報を照合するものであり、そうしたものは対象の子どもに直接触れる行為を含まないため、同意を得ることなく実施することが許容される可能性がある。

同意が求められない一般的な例外は、緊急時における医療ケアの提供である。もしも緊急の医療的、外科的および新生児ケアが改善されるべきものであるならば、研究が必要である。全てではないが多くのそうした(緊急の)場合に、提案された研究方法への同意(informed consent)を両親又は保護者から得ることを即座に試みることは実

行可能ではない、もしくは意味がないであろう。そうした（同意を得る）試みが常になされるよう要求することは、潜在的に非常に価値のある研究をも禁止してしまうかもしれない。

そのため、RECによる特定の承認が当該プロジェクト全体に得られた場合には、極めて緊急であり同意を得ることができないようなそうした場合に子どもに対する研究を実施することは倫理的であるだろう。しかし、問題となっている当該児をその研究が利益すると予期されない場合には、訴訟は起こり難いとしても、依然として違法であるとされる可能性がある。礼儀（courtesy）といった倫理的要請として、両親又は保護者、そして適切な場合には当該児には、事後でき得る限り速やかに当該研究について情報が与えられなければならない。

両親の同意は、もしもそれが子どもの利益に反して与えられた場合には、おそらく有効（not be valid）ではないだろう。このことが意味するのは、子どもに直接利益することが意図された研究方法について両親は同意することが可能であるが、この分類に入らない研究に対して有効な同意が与えられ得る唯一の場合は、リスクが十分に小さくて、研究が子どもの利益に反しないものであると合理的に言い得るものである場合である、ということである。たとえ法的に要求されていない場合であっても、就学年齢にある子どもからは、研究参加についてのアセント（assent）又は了承（agreement）を研究者は得るべきであり、また、子どもが嫌がっていない（not object）ことを常に保証するべきである。

法的に有効な同意は、任意に与えられるとともに、情報が与えられたものである。同意が任意に与えられるためには、研究者は以下の事項を守らなければならない：

- 経費については支払われるべきであるが、経済的な誘因を家族に対して与えてはならない。
- 家族に対して圧力を及ぼしてはならない。

- 家族に対して、当該プロジェクトに参加するかどうかを考えるためのできるだけ十分な時間（大きな研究であれば数日）を与えなければならない。
- 当該プロジェクトについて、例えば親戚やかかりつけ医等と相談することを家族に奨励しなければならない。
- 同意書に署名をしたとしても、いつでも参加を拒むもしくは同意を撤回することができることを家族に伝えなければならない。
- 同意撤回の理由を把握することは、研究者と研究に参加する他の子どもにとっては有用であるかもしれないが、必ずしもそうした同意撤回の理由を述べる必要はないことを伝えなければならない。
- 研究参加を辞退したことによって（その後の）患児の治療が害されることが無いことを家族に保証しなければならない。
- 研究の間は、児のもとに同席するよう家族に奨励しなければならない。
- 研究全体を通じて家族の質問、不安あるいは悩みに対応しなければならない。

同意は一回限りの応答ではない：長期の困難なプロジェクトの間にためらいが出てくるかもしれない意図的な約束（willing commitment）を含むものである。家族は頻回な支援と情報提供を必要とするかもしれない。子どもの同意能力は、非常に複雑かつ重大な決断をすることを学ぶにつれて発達していく。（同意の）能力は年齢よりもむしろ経験に相関するかもしれない、例え非常に小さな子どもでも複雑な事項を理解しているように思われる場合がある。したがって、子どもが理解可能な言葉によって、研究に関する可能な限り十分な情報を子どもに与えるべきである。

情報が与えられたうえでの同意であるためには、研究者は家族と以下の事項について話し合わなければならない：

- 研究の目的
- 児が直接の利益に与るかどうか、そしてもしもそうであれば、どのようにして利益に与るのか；また、研究と治療の違いについて
- 重要な研究用語の意味（例、プラセボ）
- 各（研究）方法の性質、各方法が実施されるであろう頻度又は期間
- 潜在的な利益と危害（即時的なものとは長期に亘るものの両方）
- 質問のための連絡先となる研究者の名前
- 児に対する直接の責任を果たす医師の名前
- どのようにすればプロジェクトへの参加を児が止めることができるか

これらに加えて、研究者は以下の事項をすべきである：

- プロジェクト全体を通じて意欲的に説明を行い、質問に答えること
- 被験児のケアを担当する他の医療スタッフが、当該研究のことについて分かっており、必要な場合にはその研究についても説明可能であるように保証すること
- （当該研究について）分かり易く書かれた保存用冊子を家族に渡すこと
- 家族に対して研究の結果を報告すること

重要な（研究）用語について説明を行う場合、同意の含意について研究者は家族と話し合う必要がある。例えば、二重盲検無作為化試験に同意するというこの意味するものは、どちらの治療選択肢に児が割り当てられるか気をもむことがない、ということであり、また、試験が完了するまでは家族にも主治医もどちらの療法が割り当てられたかを知ることはない、ということである。

これらのガイドラインは、研究に参加する児、ならびに、研究から得られる知見によって救われる可能性のある児と医学研究それ自体に利益するようデザインされている。高い基準を遵守する研究者は社会からの指示と協力を享受し続けるだろ

う。

製薬企業としての開発推進のための方策の検討

分担研究者	日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会
	尾崎雅弘 ユーシービージャパン（株）
	秋山裕一 協和発酵キリン（株）
研究協力者	日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会
	青木伸介 大塚製薬（株）
	植木史子 大日本住友製薬（株）
	かたくし 善隆 富山化学工業（株）
	佐藤且章 グラクソ・スミスクライン（株）
	長谷川真裕美 プリストル・マイヤーズ（株）

研究要旨

小児適応のみを対象とした医薬品開発に企業利益が望めないことも多く、企業努力や現在のスキームだけでは小児用医薬品をタイムリーに我が国に導入することは難しいのが実情である。そのため、小児用医薬品では欧米とのドラッグラグが成人向け医薬品より深刻である。

このような状況の下、海外では小児適応があるにも係わらず、日本では成人適応を取得した後、小児適応の開発に着手できないままの医薬品、いわゆる適応外薬が依然として多く存在している。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」¹⁾を立ち上げ、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）²⁾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³⁾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ヵ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17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、やはり臨床試験が必要と考えられているが、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考えられる。

A. 研究目的

海外では小児適応があるにも係わらず、日本では成人適応を取得した後、小児適応の開発に着手できないままの医薬品、いわゆる適応外薬が多く存在している。この問題を解決するための方法を模索するために、既存品の小児適応の開発における製造販売後データの活用方法について検討した。

また、製造販売後データをより有効活用するためのレトロスペクティブ調査の内容についても考察した。

B. 研究方法

「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³⁾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。

<ソースデータ>

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議資料（第2回要望）

（http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/list120423.html）

審議結果報告書及びCTD公開情報

（http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html）

C. 結果

小児承認品目のデータパッケージを調査

「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）の小児適応承認品目の詳細を調査した結果を、表に示す。

今回調査を行った時点で、小児での用法・用量が承認されていた品目は17品目あり、全て公知申請により承認を取得していた。

表の結果より、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、治療の有用性が確認されたものが、17品目中9品目もあることがわかった。また、臨床試験結果が評価に用いられた品目は3品目にとどまり、その他の14品目は国内においても海外においても臨床試験が実施されていなかった。

今回挙げられた17品目については、各種ガイドライン、出版物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。また、これらの品目の評価には研究報告や自発報告のみのものが多く、成人や他の適応のための承認後に得られる製造販売後調査のデータは、ほとんど確認できなかった。

D. 考案

1) 小児承認品目のデータパッケージを調査

今回、詳細を調査した17品目は全て公知申請により承認を取得したものであった。これは、「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）で挙げられた品目について、国内で臨床試験を実施するよう求められていれば、現時点でも開発が継続している状況であることが推察された。

17品目中9品目は欧米6カ国においても未承認の医薬品であった。これは今回挙げられたものは小児がんを始めとする希少疾患が多く含まれており、海外も含めた臨床試験結果を全くない状況でも公知申請による承認につながっていることから、医療現場で使用できる薬剤が全くなく、一刻を争う状況であることが推察された。

したがって、特に既存品における小児の適応追加に関しては、この検討会議での評価システム・知見を活用し、公知申請が可能な既存品については、速やかに小児適応の承認を取得することを期待したい。しかし、今回の調査で挙げられた17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、やはり臨床試験が求められるのかもしれない。このような、臨床試験が必要と考えられるものについても、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考えられる。そこで、製造販売後調査等の新たな活用方法について、以下のように提案したい。

2) 製造販売後調査等の新たな活用方法（レトロスペクティブ調査の活用方法）

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。製販後調査時に得られた成果について、ある程度評価可能なデータとするためのレトロスペクティブ調査としては、以下に提示した調査項目が含まれていれば、小児用医薬品開発時の承認申請参考資料とすることで、小児用医薬品のドラッグラグ解消への活用が可能であると考えられる。また、レトロスペクティブ調査及び内容については、医薬品医療機器総合機構と事前に相談することが望ましいと考えられる。なお、提案したレトロスペクティブ調査は、既に医療機関に存在するデータを元に情報収集を行うのであって、「適用外使用」の誘因・誘発を意図したものではありません。

A-1. 製造販売後調査の活用について

本邦では、薬事法に基づき、製造販売の承認を受けた者は、当該医薬品について、定められた期間内に再審査申請して、厚生労働大臣の再審査を受けなければならない。また、この期間には製造販売後調査が実施されることとなっている。

医薬品における成人での効能・効果及び用法・用量が承認された後、製造販売後調査が実施されるが、その調査に小児患者の情報が含まれてくることもある。適応外ではあるが、医師の判断に基づき、小児にも使用されている実態は広く認識されている。しかしながら、この貴重な小児患者における情報を、1枚の調査票のみで埋もれさせてしまっているのが現状である。

小児用医薬品の開発において、被験者の不足が問題の1つであることから、製造販売後調査で得られた情報をどのように利用していくべきか、又はどのようにすれば貴重な情報として利用できるか、以下に意見をまとめた。

- 製造販売後調査データから小児患者への適応外使用のデータを抽出して安全性の考察に必要なデータをまとめ、承認申請時の安全性データの参考資料とする。
- 小児で使用された製造販売後調査データに基づき、より詳細なデータを得るために、必要な契約を締結後、医療機関で原資料の確認を行いデータをまとめ、安全性又は有効性の参考資料とする。
- 製造販売後調査において、求める年齢層のデータが得られない場合、特定の医療機関と必要な契約を締結後、レトロスペクティブ調査（後ろ向き研究）を実施することも有用であると考えられる。
- 安全性の参考資料とするためには、以下のデータを最低限含めるべきであると考えられる。
 - ◆年齢
 - ◆体重
 - ◆用法・用量（投与量、投与回数）
 - ◆投与期間
 - ◆疾患名（使用目的）
 - ◆有効性（指標となる客観的データを含む）
 - ◆安全性（有害事象）
- 製造販売後調査で得られた小児データを承認申請時の参考資料とすることで、臨床

データパッケージに含まれる臨床試験の症例数を得られた小児データに応じて減らすことを考慮する。

- 製造販売後調査で得られた小児データを承認申請時の参考資料とすることで、臨床データパッケージに含めるべき長期投与安全性データの症例数を減らすことを考慮する。
- 製造販売後調査で得られた小児データを承認申請時の参考資料とすることで、小児用製剤の承認時の製造販売後調査について、調査期間、調査例数の軽減が可能と考えられる。

A-2. 副作用の自発報告の活用について

製造販売後調査のデータだけでなく、自発報告の情報を一覧表としてまとめたものを準備しておく、承認申請時に有用であると考えられる。

A-3. 公表論文の活用について

小児患者への適応外使用に関する公表論文を収集し、それらの内容をまとめた報告書も承認申請時に有用な参考資料となると考える。この公表論文から得られるデータとしては、それぞれの報告内容が一定の基準で行われているものではないことから、副作用情報の収集が中心となると考える。

E. 結論

本邦の現状では、小児を対象とした医薬品開発から企業の利益が望めないことも多く、企業としても小児用医薬品・医療機器の開発に乗り出しにくい環境にあるのが実情である。企業努力や現在のスキームだけでは小児用医薬品・医療機器をタイムリーに我が国に導入することは不可能である。欧米とのドラッグラグは成人向け医薬品でも依然として大きな問題であるが、小児用医薬品では、より深刻である。よって、特に既存品における小児の適応追加に関しては、公知申請を利用して小児適応の承認を取得することも一案であると考えられる。

また、医学薬学上公知であると判断されなかったものについても、成人適応で販売しているものについては、製造販売後の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考えられる。このような製造販売後データについて、レトロスペクティブ調査等を用いてより詳細なデータ収集を行い、小児用医薬品の承認申請時の参考資料として、積極的に活用していくことを期待したい。

F. 参考論文

- 1) 第1回 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」：
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/s0208-9.html>
- 2) 第17回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議資料（第2回要望）：
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000025281.html>
- 3) 承認審査情報：http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html

G. 研究発表

特になし

表 未承認薬検討会議（第2回要望）の小児適応承認品目の一覧

医薬品名		企業名	効能・効果	小児に対する 用法・用量	医療上の必要性		欧米6か国の承認状況 ^{o)}						海外 治験の 実施	国内 治験の 実施	国内企業の 使用成績調査・ 自発報告
一般名	販売名				適応疾病 の重篤性 ^{a)}	有用性の 該当性 ^{b)}	US	UK	GE	FR	CA	AU			
L-アスパラギ ナーゼ	ロイナーゼ注 用	協和発酵キ リン 株式会社	急性白血病 (慢性白血 病の急性転 化例を含 む)、悪性リ ンパ腫	(静脈内投与) 通常、1日量体 重1kgあたり50~200K.U.を連 日または隔日に点滴で静脈内 に注入する。年齢、全身状態に より適宜増減する。 (筋肉内投与) 通常、1日1回 体表面積1m ² あたり 10,000K.U.を週3回、または1 日1回体表面積1m ² あたり 25,000K.U.を週1回、筋肉内に 注入する。なお、患者の状態に より適宜減ずる。	ア	ウ	承 認	未 承 認	承 認	承 認	承 認	承 認	未実施	未実施	使用成績調査 31例 自発報告 186例
イリノテカン 塩酸塩水和物	①カンプト点 滴静注、 ②トポテシン 点滴静注	①株式会社 ヤクルト本 社、 ②第一三共 株式会社	小児悪性固 形腫瘍	イリノテカン塩酸塩水和物と して、通常、1日1回20mg/m ² を5日間連日点滴静注する。こ れを1週間毎に2回繰り返し、 少なくとも1週間休業する。こ れを1クールとして投与を繰 り返す。なお、患者の状態によ り適宜減量する。	ア	ウ	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未実施	未実施	複数の多施設共 同臨床研究グル ープによる臨床 研究あり 自発報告17例

表 未承認薬検討会議（第2回要望）の小児適応承認品目の一覧（続き）

医薬品名		企業名	効能・効果	小児に対する 用法・用量	医療上の必要性		欧米6か国の承認状況						海外 治験の 実施	国内 治験の 実施	国内企業の 使用成績調査・ 自発報告	
一般名	販売名				適応疾病 の重篤性	有用性の 該当性	US	UK	GE	FR	CA	AU				
エストラジオール	エストラーナテープ	久光製薬株式会社	性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症	小児では、エストラーナテープ0.72 mg 1/8 枚（エストラジオールとして0.09 mg 含有）から開始し、下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2 日毎に貼り替える。その後、1/4 枚（エストラジオールとして0.18 mg 含有）、1/2 枚（エストラジオールとして0.36 mg 含有）、1 枚（エストラジオールとして0.72 mg 含有）へ段階的に増量する。	ウ	ア	承認	未承認	未承認	未承認	未承認	未承認	未承認	未実施	未実施	論文報告 ①5 例 ②8 例

表 未承認薬検討会議（第2回要望）の小児適応承認品目の一覧（続き）

医薬品名		企業名	効能・効果	小児に対する 用法・用量	医療上の必要性		欧米6か国の承認状況						海外 治験の 実施	国内 治験の 実施	国内企業の 使用成績調査・ 自発報告
一般名	販売名				適応疾病 の重篤性	有用性の 該当性	US	UK	GE	FR	CA	AU			
クリンダマイ シ酸エステル	ダラシンS注 射液	ファイザー 株式会社	[適応菌種] クリンダマイ シに感性 のブドウ球 菌属、レンサ 球菌属、肺炎 球菌、ペプト ストレプト コッカス属、 バクテロイ デス属、プ レボテラ属、 マイコプラ ズマ属 [適応症] 敗血症、咽 頭・喉頭炎、 扁桃炎、急性 気管支炎、肺 炎、慢呼吸器 病変の二次 感染、中耳 炎、副鼻腔 炎、顎骨周辺 の蜂巣炎、顎 炎	[点滴静脈内注射] 通常小児には、クリンダマイシ として1日 15～25mg 25mg(力 価) / kg を 3～4回に分けて 点滴静注する。なお、難治性又 は重症感染には症状に応じて、 小児では1日 40mg (力価) / kg まで増量し、3～4回に分け て投与する。点滴静注に際して は、本剤 300～600mg (力価) あたり 100～250mL の日局 5% ブドウ糖注射液、日局生理食塩 又はアミノ酸製剤等の補液に 溶解し 30分～1時間かけて投 与する。	ウ	ウ	未 承 認	未 承 認	承 認	承 認	未 承 認	未 承 認	未実施	未実施	症例報告 16 例

表 未承認薬検討会議（第2回要望）の小児適応承認品目の一覧（続き）

医薬品名		企業名	効能・効果	小児に対する 用法・用量	医療上の必要性		欧米6か国の承認状況						海外 治験の 実施	国内 治験の 実施	国内企業の 使用成績調査・ 自発報告
一般名	販売名				適応疾病 の重篤性	有用性の 該当性	US	UK	GE	FR	CA	AU			
①乾燥抗HBs 人免疫グロブ リン、 ②抗HBs人免 疫グロブリン	①ヘブスプリ ン筋注用、 ②乾燥HBグロ ブリン筋注用 「ニチャク」、 ③抗HBs人免 疫グロブリン 筋注「日赤」、 ④ヘパトセー ラ筋注	①③一般社 団法人日 本血液製剤 機構、 ②日本製薬 株式会社、 ④一般財団 法人化学 及血清療法 研究所	新生児のB 型肝炎予防 (原則とし て、沈降B型 肝炎ワクチ ンとの併用)	初回注射量は0.5~1.0mLを筋 肉内に注射する。初回注射の時 期は生後5日以内とする。な お、生後12時間以内が望まし い。また、追加注射には、体重 1kg当たり0.16~0.24mLを投 与する。	ア	ウ	承 認	承 認	承 認	承 認	承 認	承 認	未実施	未実施	研究報告あり
シクロスポリ ン	ネオールカ プセル、同内 用液	ノバルティ スファーマ 株式会社	ベーチェッ ト病(眼症状 のある場 合)、及びそ の他の非感 染性ぶどう 膜炎(既存治 療で効果不 十分で、視力 低下の恐れ のある活動 性の中間部 又は後部の 非感染性ぶ どう膜炎に 限る)	通常、シクロスポリンとして1 日量5mg/kgを1日2回に分け て経口投与を開始し、以後1カ 月毎に1日1~2mg/kgずつ減 量又は増量する。維持量は1日 量3~5mg/kgを標準とするが、 症状により適宜増減する。	イ	ア	未 承 認	未 承 認	承 認	承 認	未 承 認	未 承 認	実施 (日本人 も含む)	未実施	治験9例 再審査資料17例 症例報告13例

表 未承認薬検討会議（第2回要望）の小児適応承認品目の一覧（続き）

医薬品名		企業名	効能・効果	小児に対する 用法・用量	医療上の必要性		欧米6か国の承認状況						海外 治験の 実施	国内 治験の 実施	国内企業の 使用成績調査・ 自発報告
一般名	販売名				適応疾病 の重篤性	有用性の 該当性	US	UK	GE	FR	CA	AU			
シクロホスファミド水和物	注射用エンドキサン	塩野義製薬株式会社	褐色細胞腫	ピンクリスチン硫酸塩、ダカルバジンとの併用において、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750 mg/m ² （体表面積）を静脈内投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	ア	ア	未承認	未承認	未承認	未承認	未承認	未承認	未実施	未実施	研究報告あり

表 未承認薬検討会議（第2回要望）の小児適応承認品目の一覧（続き）

医薬品名		企業名	効能・効果	小児に対する 用法・用量	医療上の必要性		欧米6か国の承認状況						海外 治験の 実施	国内 治験の 実施	国内企業の 使用成績調査・ 自発報告
一般名	販売名				適応疾病 の重篤性	有用性の 該当性	US	UK	GE	FR	CA	AU			
ストレプトマイシン硫酸塩	硫酸ストレプトマイシン注射液「明治」	Meiji Seika ファルマ株式会社	[適応菌種] ストレプトマイシンに感性的マイコバクテリウム属、ペスト菌、野兔病菌、ワイル病レプトスピラ、[適応症] 感染性心内膜炎（ベンジルペニシリン又はアンピシリンと併用の場合に限る）、ペスト、野兔病、肺結核及びその他の結核症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を含む非結核性抗酸菌症、ワイル病	[肺結核及びその他の結核症に対して使用する場合] 通常、成人にはストレプトマイシンとして1日1g（力価）を筋肉内注射する。週2～3日、あるいははじめの1～3ヶ月は毎日、その後週2日投与する。また必要に応じて局所に投与する。ただし、高齢者（60歳以上）には1回0.5～0.75g（力価）とし、小児あるいは体重の著しく少ないものにあつては適宜減量する。なお、原則として他の抗結核薬と併用する。 [MAC症を含む非結核性抗酸菌症に対して使用する場合] 通常、成人にはストレプトマイシンとして1日0.75～1g（力価）を週2回または週3回筋肉内注射する。年齢、体重、症状により適宜増減するが1日量として1g（力価）を超えない。 [その他の場合] 通常、成人にはストレプトマイシンとして1日1～2g（力価）を1～2回に分けて筋肉内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	イ	ウ	未承認	未承認	未承認	未承認	不明	不明	未実施	未実施	論文報告あり

表 未承認薬検討会議（第2回要望）の小児適応承認品目の一覧（続き）

医薬品名		企業名	効能・効果	小児に対する 用法・用量	医療上の必要性		欧米6か国の承認状況						海外 治験の 実施	国内 治験の 実施	国内企業の 使用成績調査・ 自発報告
一般名	販売名				適応疾病 の重篤性	有用性の 該当性	US	UK	GE	FR	CA	AU			
ダカルバジン	ダカルバジン 注用	協和発酵キ リン株式会 社	褐色細胞腫	シクロホスファミド水和物と ピンクリスチン硫酸塩との併 用において、通常、成人にはダ カルバジンとして1日1回 600mg/m ² （体表面積）を2日間 連日静脈内投与し、少なくとも 19日間休薬する。これを1コ ースとして、投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜減 量する。	ア	ア	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未実施	未実施	症例報告あり 自発報告3例
ノギテカン塩 酸塩	ハイカムチン 注射用	日本化薬株 式会社	小児悪性固 形腫瘍	小児悪性固形腫瘍については、 他の抗悪性腫瘍剤との併用で ノギテカンとして、1日1回、 0.75mg/m ² （体表面積）を5日 間連日点滴静注し、少なくとも 16日間休薬する。これを1コ ースとして、投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜減 量する。	ア	ウ	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未実施	未実施	症例報告あり
パミドロン酸 二ナトリウム 水和物	アレディア点 滴静注用	ノバルティ スファーマ 株式会社	骨形成不全 症	通常、パミドロン酸二ナトリウ ム（無水物）として下記の用量 を1日1回4時間以上かけて3 日間連続点滴静脈内投与し、下 記の投与間隔にて投与を繰り 返す。ただし、1日の用量は 60mgを超えないこと。	イ	ア	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	実施 (78例)	未実施	論文報告あり

表 未承認薬検討会議（第2回要望）の小児適応承認品目の一覧（続き）

医薬品名		企業名	効能・効果	小児に対する 用法・用量	医療上の必要性		欧米6か国の承認状況						海外 治験の 実施	国内 治験の 実施	国内企業の 使用成績調査・ 自発報告	
一般名	販売名				適応疾病 の重篤性	有用性の 該当性	US	UK	GE	FR	CA	AU				
人血液凝固第 XIII 因子	フィプロガミ ンP 静注用	CSL ベーリ ング株式会 社	先天性及び 後天性血液 凝固第 XIII 因子欠乏症 による出血 傾向	1日量 4~20mL を緩徐に静脈 内投与する。なお、年齢、症状 などにより適宜増減する。	ア	ア	未 承 認	未 承 認	承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未実施	未実施	症例報告あり
ピンクリスチ ン硫酸塩	オンコビン注 射用	日本化薬株 式会社	褐色細胞腫	シクロホスファミド、ダカルバ ジンとの併用において、通常、 成人にはピンクリスチン硫酸 塩として、1日1回 1.4mg/m ² （体表面積）を静脈内投与し、 少なくとも 20 日間休薬する。 これを 1クールとして、投与を 繰り返す。ただし、副作用を避 けるため、1回量 2mg を超えな いものとする。なお、患者の状 態により適宜減量する。	ア	ア	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未実施	未実施	研究報告あり

表 未承認薬検討会議（第2回要望）の小児適応承認品目の一覧（続き）

医薬品名		企業名	効能・効果	小児に対する 用法・用量	医療上の必要性		欧米6か国の承認状況						海外 治験の 実施	国内 治験の 実施	国内企業の 使用成績調査・ 自発報告
一般名	販売名				適応疾病 の重篤性	有用性の 該当性	US	UK	GE	FR	CA	AU			
プレドニゾン	プレドニン錠	塩野義製薬株式会社	脳脊髄炎(脳炎、脊髄炎を含む)(ただし、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること。)、末梢神経炎(ギランバレー症候群を含む)、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症(視束脊髄炎を含む)、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄網膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー	通常、成人にはプレドニゾンとして1日5~60mgを1~4回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。	イ	ウ	未承認	未承認	未承認	未承認	未承認	未承認	未実施	未実施	症例報告あり

表 未承認薬検討会議（第2回要望）の小児適応承認品目の一覧（続き）

医薬品名		企業名	効能・効果	小児に対する 用法・用量	医療上の必要性		欧米6か国の承認状況						海外 治験の 実施	国内 治験の 実施	国内企業の 使用成績調査・ 自発報告
一般名	販売名				適応疾病 の重篤性	有用性の 該当性	US	UK	GE	FR	CA	AU			
ヨード化ケン 油脂肪酸エチ ルエステル	リピオドール 480 注	ゲルベ・ジ ヤパン株式 会社	医薬品又は 医療機器の 調製	調製用剤として、下記の医薬品 又は医療機器に用いる。 血管内塞栓促進用補綴剤 ヒス トアクリル	ア		未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未実施	未実施	症例報告あり
リツキシマブ （遺伝子組換 え）	リツキサン注	全薬工業株 式会社	免疫抑制状 態下の CD20 陽性の B 細 胞性リンパ 増殖性疾患	通常、リツキシマブ（遺伝子組 換え）として1回量 375mg/m ² を1週間間隔で点滴静注する。 最大投与回数は8回とする。	ア	ウ	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未 承 認	未実施	未実施	症例報告あり 製造販売後調査2 例 自発報告1例
組換え沈降 B 型肝炎ワクチ ン（酵母由来）	①ヘプタパッ クスーII、 ②ビームゲン	①MSD 株式 会社、 ②一般財団 法人 化学 及血清療法 研究所	B 型肝炎ウ イルス母子 感染の予防 （抗 HBs 人 免疫グロブ リンとの併 用）	通常、0.25 mL を1回、生後 12 時間以内を目安に皮下に注 射する。更に、0.25 mL ずつを 初回注射の1箇月後及び6箇 月後の2回、同様の用法で注 射する。	ア	ウ	承 認	承 認	承 認	承 認	承 認	承 認	実施 （163例）	未実施	研究報告あり

a) 適応疾病の重篤性

ア：生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）、イ：病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患、ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

b) 有用性の該当性

ア：既存の療法が国内にない、ウ：欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

c) 欧米6か国

US：米国、UK：英国、GE：ドイツ、FR：フランス、CA：カナダ、AU：オーストラリア

全体班会議及び小児関連学会代表 委員との情報交換の記録

(小児関連学会代表委員からの報告)

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」研究班
全体班会議及び小児関連学会代表委員との情報交換会 プログラム

平成 26 年 2 月 28 日 (金)

場所：JA ビルカンファレンス 301AB 会議室 <http://www.zenchu-ja.or.jp/conference>
(東京都千代田区大手町 1-3-1)

10 : 30 - 10 : 35

挨拶 厚生労働省医薬食品局審査管理課 中尾 祐輔
坂本 典久

10 : 35 - 10 : 45

前研究代表者 ご挨拶 香川大学小児科 伊藤 進
研究代表者 挨拶及び研究概要紹介 国立成育医療研究センター 中村 秀文

10 : 45 - 12 : 30

研究分担報告 (質疑を含めて一人 15 分でお願いします) ※敬称略

1. 実施可能性のある開発方法論の検討、学会との意見調整 滋賀医科大学 中川 雅生
2. 小児剤形・用量等の検討 国立成育医療研究センター 石川 洋一
3. 薬理学的手法の小児臨床試験への応用 京都大学 矢野 育子
4. 小児におけるバイオ医薬品等の開発 横浜市立大学 森 雅亮
5. 新生児における治験・適応拡大 大阪府立母子保健総合医療センター 平野 慎也
6. 小児医薬品開発における倫理的配慮 国立循環器病研究センター 松井 健志
7. 製薬企業としての開発推進のための方策の検討 日本製薬工業協会 尾崎 雅弘

12 : 30 - 13 : 45

昼休み

(関係者のみ 12 : 35 - 13 : 35 日本小児科学会 薬事委員会 303 会議室)

13 : 45 - 17 : 15 (質疑を含めて一人 8 分でお願いします)

小児関連学会からの報告 発表者 (※敬称略)

1. 日本未熟児新生児学会 伊藤 進
2. 日本小児循環器学会 三浦 大
3. 日本小児神経学会 (御欠席 資料のみ)
4. 日本小児血液・がん学会 小川 千登世
5. 日本小児アレルギー学会 岡田 邦之

発表者（※敬称略）

- | | | |
|-----|-------------------------|------------|
| 6. | 日本先天代謝異常学会 | 大浦 敏博 |
| 7. | 日本小児腎臓病学会 | 伊藤 秀一 |
| 8. | 日本小児内分泌学会（時間の関係で1番にご発表） | 有阪 治 |
| 9. | 日本小児感染症学会 | 三田村 敬子 |
| 10. | 日本小児呼吸器学会 | 岡田 邦之 |
| 11. | 日本小児栄養消化器肝臓学会 | 永田 智 |
| 12. | 日本小児心身医学会 | 石崎 優子 |
| 13. | 日本小児臨床薬理学会 | 伊藤 進（資料なし） |
| 14. | 日本小児遺伝学会 | （御欠席） |
| 15. | 日本小児精神神経学会 | （御欠席 資料のみ） |
| 16. | 日本外来小児科学会 | （御欠席） |
| 17. | 日本小児東洋医学会 | 山口 英明 |
| 18. | 日本小児運動スポーツ研究会 | 村田光範（資料なし） |
| 19. | 日本小児救急医学会 | 照屋 秀樹 |
| 20. | 日本小児リウマチ学会 | 森 雅亮 |
| 21. | 日本小児歯科学会 | （御欠席） |
| 22. | 日本小児麻酔学会 | （御欠席） |
| 23. | 日本小児皮膚科学会 | （御欠席） |
| 24. | 日本小児外科学会 | （御欠席） |

以 上