

1. 日本未熟児新生児学会

【日本未熟児新生児学会薬事委員会】

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：

- ・ 学会員全員から意見を求め対象薬を選定するには、一定期間毎に調査する必要があり、その仕組みを作っていくことが大切である。
- ・ 臨床試験・治験への取り組みについては、施設毎の差が大きい。但し、具体的には、新生児臨床研究ネットワーク（NRN）が作られており、それを利用した臨床試験の推進や教育が可能となると思う。
- ・ 治験については、可能な人材の育成が急務であり、施設整備も必要と考えます。

2. コンパッショ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と障害・問題点：

- ・ 本学会では、十分な調査はなされていない。

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：

- ・ プライオリティリストを作成し、それに関するエビデンス研究を行ってきた。

プライオリティリスト（日本未熟児新生児学会薬事委員会）

学会名	要望医薬品	要望内容の概要 (効能・剤形等)	要望年齢	学会内優先順位	評価基準		海外承認(当該効能) △ 他の年齢で適応あり、 () ガイドライン							備考
					重篤性	有用性	米	英	独	仏	豪	加		
未熟児新生児学会	ガンマグロブリン	血液型不適合溶血性黄疸	新生児	1	7	イ	X(O)	X(O)	X(O)	X(O)	X(O)	X(O)	X(O)	エビデンスレベル I、危険性の高い治療法である交換輸血の頻度を減らすことができる。国内では地域5施設の実験室検査がある。国内で広く使用されており本治療の対症療法基盤の根柢もあり。適応外使用に伴う病院での多量の費用負担が問題となっている。
	ドキサプラム	早産児無呼吸発作	新生児	2	イ	イ	X	X	O	X	X	X	国内で広く使用されているが、緊急に設定されている薬剤。臨床試験推進研究に特化。エビデンスレベル II (1つ以上のランダム化比較試験あり)。	
	静注用イブuproフェン	早産児動脈管閉存症	新生児	3	ア	イ	O	O	O	O	X	X	既存の薬法が国内にあるが、安全性において優れている。	
	ミカファンギン	カンジダ感染症 アスペルギルス感染症	新生児	4	ア	ア	X X	O X	O X	O X	X	X	新生児に承認・認可された抗真菌剤がない。	
	ガンシクロビル (ホスカルネット)	新生児サイトメガロウイルス感染症	新生児	5	イ	ア	△	△	△	△	X	X	エビデンスレベル II、進行する難症を予防する効果があり。国内では約1割の施設で適応外使用あり。	

現在、静注用イブプロフェンとミカファンギンは解決できたので、早産児（未熟児）網膜症に対するベバシツマブ（商品名：アバスチン）の眼内投与と新生児発作に対する静注用ホスフェニトインを入れることとした。

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：

- ・静注用イブプロフェン：検討会議で承認され、未承認薬のため公募となった。開発企業が手を上げた状態である（対応：平野 慎也 先生）
- ・ミカファンギン：添付文書への追加とのことで、新生児の適応症としてカンジダとアスペルギルスが入れられる（対応：近藤 昌敏 先生）
- ・ガンマグロブリン：小児WGで検討中（対応：伊藤 進）

その他、ドキサプラムは、ドイツでの承認認可の情報が得られたので、機構との話し合いをしているが、企業側は薬価の問題を危惧している

（対応：山崎 俊夫 先生）

2. 日本小児循環器学会

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班資料

小児循環器学会 保険診療委員会 三浦 大

2014年2月28日

1. 小児医薬品を対象とした臨床試験・治験への取り組み

肺動脈性肺高血圧の経口薬として、シルデナフィル、タダラフィル、ボセンタン、アンブリセンタンの治験が進行している。進捗が遅く、ポスター・手紙・ホームページ掲載などによる促進を図っている。吸入薬である一酸化窒素の治験も行っていて、小児のエントリーは順調である。

2. コンパッショネートユース医薬品の国内導入の取り組み 特になし。

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

- ① 小児不整脈の診断・治療ガイドライン 日小循誌 2010年26巻 Suppl.
- ② 先天性および小児期発症心疾患に対するカテーテル治療の適応ガイドライン 日小循誌 2012年28巻 Suppl 2.
- ③ 川崎病急性期治療のガイドライン(改訂版) 日小循誌 2012年28巻 Suppl 3.
- ④ 小児心不全治療のガイドライン:改訂中
- ⑤ その他、複数の日本循環器学会のガイドラインに関与

適応外薬品が多く、対応は十分できていない。ここ数年で小児適応を得られたものは、①のフレカイニド、③のプレドニゾロンと血漿交換、④のエナラプリル(小児腎臓学会と共同での公知申請で高血圧が対象)などである。②については、肺動脈弁穿刺と心房中隔穿刺用のアブレーションワイヤーを厚労省新医療機器使用要件等基準策定事業に申請予定である。③では、シクロスポリンの医師主導治験が計画されている。

4. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に提出した医薬品

- ・ニトロプルシド(高血圧性緊急症, うっ血性心不全)
- ・シルデナフィル(肺動脈性肺高血圧)
- ・エポプレステノール(肺動脈性肺高血圧)

昨年度要望した薬剤に関し、プロプラノロール(右心室流出路狭窄による低酸素発作の抑制)が厚労省側から提案された。

5. 研究班への意見・要望

肺動脈性肺高血圧の治験は小児治験ネットワークでも行っている。もっと小児治験ネットワークとの連携を進めるべきと考える。

3. 日本小児神経学会

平成 25 年度報告書（平成 26 年 2 月 28 日情報交換会）

日本小児神経学会薬事委員会 薬事委員長
東京女子医科大学小児科 小国 弘量

1. 小児医薬品に関する情報の各分科会での共有方法
和文学会誌「脳と発達」（年 6 回発行）、学会ホームページ、理事・評議員メーリングリスト、会員一斉メール配信（周知事項の発生時）
2. コンパッショネートユース医薬品について
該当なし
3. 各分科会が報告したガイドラインの一覧とそこに記載のある適応外使用医薬品
日本小児神経学会ガイドライン委員会において、「熱性けいれん診療ガイドライン」を作成中。さらに 2014 年より「小児けいれん重積治療ガイドライン」と「小児急性脳症治療ガイドライン」の作成を開始した。いずれのガイドラインにも適応外使用医薬品が含まれる予定である。
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」の医薬品とエビデンス評価
該当なし
5. 日本医師会治験センターの医師主導型治験への候補医薬品
該当なし
6. その他：要望書の提出
 - ① 風疹ワクチン、MR ワクチンの供給増加をはかり風疹の速やかな抑制に関する要望（2013 年 6 月厚労省宛）
 - ② ラモトリギン単剤療法（16 歳以上の成人：部分てんかん、強直間代発作）の早期承認に関する要望（2013 年 9 月厚労省宛）
 - ③ 點頭てんかん治療薬「コートロシン Z 筋注 0.5mg（以下本剤）」の安定供給に向けた要望（2013 年 12 月厚労省宛準備中）

4. 日本小児血液がん学会

小児血液・がん学会資料

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
 - ・症例数の少ない疾患群での治験立案困難
 - ・同じ疾患の成人での開発時に小児での少数例の phase I を義務付けることはできないか（欧州の pediatric regulation と同様に）

2. コンパッショ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と障害・問題点

取り組み例

isotoretinoin：海外では神経芽腫に対し標準治療薬となっている。国内適応はなく、個人輸入にて使用している実態がある。第2回未承認薬等検討会議の要望にも提出。しかし、海外でも神経芽腫にたいする適応はなく、適応疾患はざ瘡のみであるため、採択されず。国内での治験実施には対象疾患症例数が少なく、実行可能性なし。

障害と問題点

- ・現時点では海外では適応はないものの保険償還はされている標準薬の国内導入が著しく困難である。
- ・このような医薬品の個人輸入下での使用情報は集積されておらず、相当数の使用症例数があるにもかかわらず、有効性どころか使用症例数や安全性情報すらも蓄積されていないことは大きな問題である。

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

同一疾患に対し成人適応のある薬剤、海外にて適応はないものの標準治療薬（教科書、ガイドライン、PDQ等への記載あり）である薬剤で、かつ、相当数の国内小児での使用例の蓄積がある薬剤については、今回の未承認薬・適応外薬等検討会議への要望募集においては、本来の要望募集の範囲から外れる場合であっても、要望を提出する試みを行っている。

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

- ・第2回募集後の経緯：別紙1
- ・今回要望提出状況：別紙2
- ・毎年学会会員にアンケート調査を実施し、要望を収集している（文責：小川千登世）

別紙1.「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

要望番号 (優先順位)	成分名	販売名	会社名	関連学会	要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	効能・効果 (適応外薬の場合、効能・効果 の変更・追加部分に下線)	用法・用量 (適応外薬の場合、用法・用量の変更・追加部分に下線)	結果
1	mifamurtide	Mepact	Millenium(武田バイオ)	日本臨床腫瘍学会 日本小児がん学会 日本小児血液学会	B	骨肉腫	2mg/m ² を1時間点滴静注 単回投与後、化学療法に併用して最初の12週間は週2回、続く24週間は週1回	×
2	L-asparaginase	ロイナーゼ	協和発酵キリン	日本臨床腫瘍学会 日本小児がん学会 日本小児血液学会	A	急性リンパ性白血病 悪性リンパ腫	6000-10000単位/m ² を筋注で週3回 10000-25000単位/m ² を筋注で週1回	H25/2/21承認
3	isotretinoin	Accutane	Roche(中外製薬)	日本臨床腫瘍学会 日本小児がん学会 日本小児血液学会	A	神経芽腫	160mg/m ² /日分2経口投与 14日間投与し14日間休薬 28日を1サイクルとして繰返す	×
4	irinotecan	カンプト、トポテシン	ヤクルト、第一三共	日本臨床腫瘍学会 日本小児がん学会 日本小児血液学会	A	難治性小児悪性固形腫瘍	(1) 40mg/m ² をday1,2,3およびday8,9,10に点滴静注、21日毎 (2) 20mg/m ² をday1-5およびday8-12に点滴静注、21日毎 (3) 50mg/m ² をday1-5に点滴静注 21日毎	H25/3/25承認
5	topotecan (nogitecan)	ハイカムチン	日本化薬	日本臨床腫瘍学会 日本小児がん学会 日本小児血液学会	A	難治性小児悪性固形腫瘍	0.6-0.75mg/m ² をday1-5に点滴静注、21日毎	H25/6/14承認
6	temozolomide	テモダール	MSD	日本臨床腫瘍学会 日本小児がん学会 日本小児血液学会	A	難治性小児悪性固形腫瘍	テモゾロミドとして1回150mg/m ² (体表面積)を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200mg/m ² に増量することができる。	×
7	vinorelbine	ビノレルビン	協和キリン	日本臨床腫瘍学会 日本小児がん学会 日本小児血液学会	A	難治性小児悪性固形腫瘍	25mg/m ² をday1,8,15に静注または点滴静注、28日毎	×今回再提出
8	pirarubicin	ピノルビン テラルビシン	日本マイクロバイ オファーマ、Meiji Seikaファルマ	日本小児がん学会 日本小児血液学会	A	小児悪性固形腫瘍	他剤との併用で、1コース40-75mg/m ² をday1のみで静注、または点滴静注、あるいはday1とday2で2分割して静注、または点滴静注、21-28日毎	×

別紙2. 今回提出の要望

要望番号 (優先順位)	成分名	販売名	会社名	関連学会	要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	効能・効果 (適応外薬の場合、効能・効果の変更・ 追加部分に下線)	用法・用量 (適応外薬の場合、用法・用量の変更・追加 部分に下線)
1	ブスルファン	ブスルフェクス®	大塚製薬株式 会社	日本造血細胞移植学 会、日本血液学会	B		既承認内容(ブスルファンとして1回0.8 mg/kgを2時間かけて6時間毎に1日4回、 4日間、点滴静注する)に加えて、「ブス ルファンとして1回3.2 mg/kgを3時間か けて1日1回、4日間点滴静注する」を追 加する
2	ビノレルピン	ナベルピン/ロゼウス	協和キリン株 式会社/日本 化薬株式会社	日本臨床腫瘍学会 日本小児血液・がん学会	B	難治性小児悪性固形腫瘍	25mg/m ² をday1,8,15に静注または点滴静 注、28日毎
3	リツキシマブ	リツキサン	全薬工業株式 会社	日本小児血液・がん学会	B	小児のCD20陽性のB細胞性非ホジキ ンリンパ腫(バーキットリンパ腫、前駆B リンパ球性リンパ腫を含む)	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。
4	ブレンツキシマブ ベ ドチン	アドセトリス	竹田バイオ開 発センター株式 会社	日本小児血液・がん学会	B	CD30陽性の小児再発・難治性ホジキ ンリンパ腫	通常、3週間に1回、brentuximab vedotinとし て1回1.8 mg/kg(体重)を30分以上かけて点 滴静注する
5	ブレンツキシマブ ベ ドチン	アドセトリス	竹田バイオ開 発センター株式 会社	日本小児血液・がん学会	B	CD30陽性の小児再発・難治性未分化 大細胞リンパ腫	通常、3週間に1回、brentuximab vedotinとし て1回1.8 mg/kg(体重)を30分以上かけて点 滴静注する
6	ボルテゾミブ	ベルケイド	ヤンセンファ ーマ株式会社	日本小児血液・がん学会、 日本血液学会	B	再発または難治性の小児急性リンパ 性白血病	1.3mg/m ² を1日1回、週2回投与(静注または 皮下注)
7	クリゾチニブ	ザーコリ	ファイザー株式 会社	日本小児血液・がん学会、 日本血液学会	B	ALK陽性の小児再発・難治性未分化 大細胞リンパ腫	280 mg/m ² を1日2回内服
8	ゲムツズマブオゾガ マイシン	マイロターゲ	ファイザー株式 会社	日本小児血液・がん学会、 日本血液学会	B	急性骨髄性白血病に対する他の抗悪 性腫瘍薬との併用療法	ゲムツズマブオゾガマイシンとして1回量 3mg/m ² (タンパク質量として表記)を2時間か けて点滴静脈内投与する
9	Daunorubicin citrate liposome injection	DaunoXome	Galen	日本小児血液・がん学会	A	急性骨髄性白血病に対する他の抗悪 性腫瘍薬との併用療法	1回量60-80mg/m ² を1時間かけて3日間点 滴静脈内投与する

5. 日本小児アレルギー学会

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

小児アレルギー学会 薬務委員会 委員長 宇理須 厚雄（代理：岡田 邦之）

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
小児アレルギー学会からはとくにありません。
2. コンパッショ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と障害・問題点
現在のところとくにありません。
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
 - プリック試験用ヒスタミン進捗状況
開発会社：日本たばこ産業，鳥居薬品（共同開発）
治験内容：
 - 第3相臨床試験として、健康成人志願者を対象に皮膚プリックテストを実施し、陽性対照としての妥当性を確認する（陰性対照：アレルギーンスクラッチエキス対照液「トリイ」）
 - 目標症例数：30例既に治験は終了し、開発会社がこの治験結果を基に医薬品承認申請を行うものと思われる。
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
5. 研究班へのご意見、ご要望

6. 日本先天代謝異常学会

6. 日本先天代謝異常学会（担当 大浦敏博）

1. 小児医薬品を対象とした臨床試験・治験への取り組み

本学会と関連する医師主導型治験

1) 終了した研究・・・アルギニン製剤（MELAS）

2) 治験計画中・・・アンプロキシソール（神経型ゴーシェ）

5-アミノレブリン酸塩/クエン酸第一鉄 Na（ミトコンドリア病）

3) その他・・・ペントサン（ムコ多糖症）

2. コンパッションネートユース医薬品

NTBC（ニチシノン）：スウェーデンオルファン社より無償提供を受け、1名に対し使用中。

3. 適応外使用解決に向けての取り組み

1) シスタゴン（腎性シスチン症）、マイラン製薬

4施設6被験者で治験を進め、平成25年10月30日に薬事申請済。効果判定に必要な白血球中シスチン定量検査が保険収載されていない。

2) サイスタダン（ホモシスチン尿症）、レクメド

平成26年1月17日製造販売承認を取得した。

本学会で医師向けの情報提供資料（冊子）を作成中。

3) ニチシノン（チロジン血症1型）、アステラス製薬

平成25年12月25日に薬事申請済。

4) 安息香酸ナトリウム+フェニル酢酸ナトリウム配合剤（高アンモニア血症発作）

開発の意思の申し出があった企業あり（企業名未公表）

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

1) カルグルミック酸（NAGS欠損症、有機酸血症に伴う高アンモニア血症）

ポーラファルマが開発企業に決定。本学会と治験の進め方について相談中。

2) ペガデマゼ（アダジェン）（ADA欠損症）

帝人ファーマが国内開発企業として申出あり。遺伝子組み換え製剤の企業治験準備中。

5. 研究班へのご意見、ご要望

7. 日本小児腎臓病学会

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

題名：「小児腎臓病学会における薬剤開発」

薬事委員長 伊藤秀一 (国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科)
協力研究者 佐古まゆみ (国立成育医療研究センター 臨床研究センター)

1. 適応外医薬品の小児腎臓病領域での活動

1. 学会員への働きかけと情報共有

1. コンパッションエートユース医薬品について常時要望を聴取

2. 新規承認の連絡

3. ガイドラインでの適応外使用の明記

4. 第3回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への要望募集

これらを以下の方法で情報共有・収集した

- ・年3回発行の日本小児腎臓病学会雑誌、
- ・日本小児腎臓病学会HP
- ・学会会員向け広報メールリングリスト
- ・学会評議員メールリングリスト

2. 昨年発行した学会関連のガイドライン

①小児特発性ネフローゼ症候群ガイドライン 2013

②エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013

③血尿診断ガイドライン 2013

④溶血性尿毒症症候群 (HUS) の診断・治療ガイドライン

各、ガイドラインで適応外使用は明記した。

3. 本年度の承認薬と承認申請中の薬剤

1) ダルベポエチン α (小児への適応拡大)
企業主導で小児への治験が実施され、小児の血液透析および腹膜透析患者への適応が2013年9月13日に承認となった。

2) エクリズマブ (新規薬剤)

非典型溶血性尿毒症症候群への抗 C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブが企業主導で治験が行われて2013年9月13日に

承認となった。

3) リツキシマブ：小児難治性ネフローゼ症候群 (新規薬剤)

医師会治験促進センターの研究課題として採択され、(神戸大学小児科 主任研究者 飯島一誠) 医師主導治験を2008年より開始し終了している。有効性が明確に示され米国腎臓学会で発表された。2013年12月に26日に企業により適応拡大の申請がなされた。

4) リツキシマブ：ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎。2013年2月 公知申請 2013年6月承認。

5) システアミン：シスチン蓄積症、シスチン蓄積症 (新規薬剤)

先天代謝異常学会と連携し治験が終了し、2012年5月11日に希少疾病医薬品の指定、平成25年10月30日に承認申請。

4. 第2.3回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への要望の提出

① 第2回の結果は芳しくない結果となった(表1)。申請薬の殆どが、欧米豪6カ国での承認がなかったためである。承認のあるカンデサルタンも厚労省から開発メーカーへの連絡待ち。期待されるループス腎炎へのMMFも同様。

② 第3回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への要望薬の募集については、今回は学会員からの要望はなかった。

5. 新規薬剤の開発への取り組み。

以下の2臨床試験を、小児腎臓病学会の学会員が所属する施設からなる日本小児腎臓病臨床研究グループにより、厚労省科研費を用いて先進医療Bとして実施準備中。

実施前にPMDAと医薬品戦略相談事前面談を実施し、試験デザイン、承認取得への助言を頂いた。

1. 難治性ネフローゼ症候群を対象としたMMFのプラセボ対照ランダム化二重盲検試験

2. 難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブの単群非盲検試験

6. 他学会が未承認薬・適応外薬検討会議に申請し開発の要望があり、成人での承認後小児への適応拡大が期待されるもの

1. リツキシマブ：ABO血液型不適合の腎移植における液性拒絶反応の抑制

7. 近い将来、公知申請の要望の提出やあらたな治験を考慮しているもの

1) ベリムマブ(ベンリスタ®)

難治性SLE、ループス腎炎に対して適応申請を考慮。昨年、米国では成人に適応取得。

2) アジルサルタン

小児高血圧症のために企業主導による治験実施の可能性について検討中。

表1. 第2回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への要望の提出項目と現状 (2012.12月)

見え消し線は認められず

優先順位	成分名	販売名	関連学会	要望分類 未承認：A 適応外：B	効能・効果	開発要請： Aあり Bなし・未 定
1	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプト	東京「腎炎ネフロ ーゼ見を守る会」	B	小児ネフロ ーゼ症候群 (頻回再発 型)	—B
2	タタロリムス	プロダラフ	東京「腎炎ネフロ ーゼ見を守る会」	B	小児ステロ イド依存性 ネフローゼ 症候群	—B
3	タタロリムス	プロダラフ	東京「腎炎ネフロ ーゼ見を守る会」	B	小児ステロ イド抵抗性 ネフローゼ 症候群	—B
4	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプト	小児リウマチ学 会 日本リウマチ学 会	B	小児ルーブ ス腎炎	A? 12歳 以上
5	タタロリムス	プロダラフ	小児リウマチ学 会	B	小児ルーブ ス腎炎	—B
6	バルガンシタロビル 塩酸塩	バリキサ	—	B	小児固形臓 器移植にお けるCMV感染 症の予防	—B
7	カンデサルタン シレキセチル	プロプレス	小児循環器学会	B	小児高血圧 症	A ?
8	ソマトロピン	ノルディ トロピン	小児内分泌学会	B	骨端線閉鎖 を伴わない 腎移植後の 低身長、骨端 線閉鎖を伴 わない慢性 腎不全にお ける低身長	B —

8. 日本小児内分泌学会

「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」 2014年 2月28日

小児内分泌学会 有阪 治

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

超希少疾患である先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド(サンドスタチン)保険承認に向けた医師主導治験

1歳未満で発症したジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症を対象として、

(1) 5例の前向き介入試験(先進医療B)

(2) 15例以上の医療として行われている症例のレジストリ作成による観察研究

を合わせて、公知申請として保険適用を目指す(2013年開始)

厚生科学研究費補助金(難治性疾患克服研究)

2. コンパッションエヌユー医薬品(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と障害・問題点

なし

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

治療薬としては承認されているが、成長ホルモン分泌不全診断薬としては承認されていない
インスリン、カタプレス(クロニジン)、L-ドーパ

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

- 1) アレディア(パミドロン酸二ナトリウム)の小児骨形成不全症に対する適応追加にむけて
(海外未承認薬)

「背景/経緯」

- ・ 小児骨形成不全症に対してアレディアが投与されている実態はあるが、本症に対する効能は有していない
- ・ 厚生省にアレディアの小児骨形成不全症への効能・効果及び用法・用量を追加するための要望書を提出
- ・ 2012年7月30日 第12回未承認・適応外薬検討会議にて、アレディアの小児骨形成不全症に対する医療上の必要性は高いと評価される

- ・ 2013年1月31日 厚労省よりノバルティスに対し開発要請

「使用実態調査」

- ・ 背景:ノバルティスからアレディアの一部変更承認申請を円滑に進めるため協力要請→使用実態調査の実施
 - ・ 目的:2012年4月1日～2013年3月31日に本剤を投与した18歳未満の骨形成不全症患者におけるアレディアの用法・用量、有効性、安全性を調査すること
 - ・ 調査施設:本学会の評議員が所属する施設のうち、調査が実施可能な施設
 - ・ 調査実施期間:2013年4月1日～6月30日(目標症例数:100例) 報告書作成
 - ・ 2013年9月 骨形成不全症への適応について公知申請が妥当との結論
 - ・ 2013年11月26日に、ノバルティス社がアレディアの骨形成不全症に対する公知申請を提出、承認待ち
- 2) エストラナーテープ(エストラジオール)0.72 mg(久光製薬)の原発性卵巣不全(ターナー症候群など)に対する適応と用法の追加
- 2013年8月に公知申請の妥当性が認められ、効能、用法が追加された。

5. 研究班へのご意見、ご要望

9. 日本小児感染症学会

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

抗菌薬に関しては、耐性菌の増加にともない有効な抗菌薬が減少してきており、MRSA・多剤耐性緑膿菌・多剤耐性アシネトバクター感染症治療が難渋している現状である。成人領域において承認されている抗菌薬の小児への適応拡大が望まれるが、体内動態を含めた臨床治験実施方法について検討が必要と思われる。現在のところ当学会としては、学会主体の治験の予定はない。

2. コンパッショ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と障害・問題点

①過去において検討してきた平成10年度大西班の医薬品の動向については、
・エピビルシロップ(グラクソスミスクライン): 海外では使用されている。本邦では一部の施設で個人輸入を行い使用されているようであるが、実態調査は行われていない。メーカーは本邦での適応拡大、販売の意志はない。

・レトロビルシロップ(グラクソスミスクライン): 海外では使用されている。本邦では一部の施設で個人輸入を行い使用されているようであるが、実態調査は行われていない。メーカーは本邦での適応拡大、販売の意志はない。

以上は平成10年度以降、動きがなく同様である。

②上記以外のコンパッショネートユース医薬品

・多剤耐性緑膿菌(Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*) 感染症に対するコリスチン(静注用 colistimethate sodium)について平成22年度に報告したが、平成23年度に輸入製剤として承認する方向で動き出し、成人領域においての治験は終了した。自社製品ではなく海外他社からコリスチン注射剤バイアルを輸入する予定であったが、その製造施設での製造プロセスにおいて、担当メーカーの基準に合致しない点が認められたため、対応の完了には相応の時間を要するとの事で申請が遅れているといった状況であった。現在、海外他社との契約を締結する段階に入っており、平成26年夏までには国内での申請を行う予定である。

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

「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011」に記載がある適応外使用医薬品としては、肺炎マイコプラズマ治療においてマクロライド耐性が疑われた場合のトスフロキサシン、百日咳菌に対するアジスロマイシン及びピペラシリン、モラキセラ・カタラリスに対するエリスロマイシン及びアンピシリン・スルバクタム、レジオネラ属に対するアジスロマイシン、クラミジアに対するエリスロマイシンの記載がある。また、免疫不全症の肺炎で使用される主な治療薬剤の中で、真菌に対するポリコナゾールの記載がある。

トスフロキサシンのマイコプラズマへの適応拡大要望書に関しては、2013年7月に日本感染症学会と合同で厚生労働省に要望書を提出した。

ポリコナゾールに関しては、2011年9月から2013年5月の間に国内で臨床試験が実施され、2013年10月に申請を行い2014年秋には承認される可能性がある。

百日咳菌に対するアジスロマイシン及びピペラシリン、モラキセラ・カタラリスに対するエリスロマイシン及びアンピシリン・スルバクタム、レジオネラ属に対するアジスロマイシン、クラミジアに対するエリスロマイシンに関しては、特に動きはない。

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

①ガンシクロビル:後天性免疫不全症候群・臓器移植(造血幹細胞移植も含む)・悪性腫瘍におけるサイトメガロウイルス感染症、症候性先天性サイトメガロウイルス感染症 → 2012年3月24日開催の「第11回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討対象外と判断された。

②レボフロキサシン:肺炎の小児適応 → 2012年3月23日に開催された第11回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において。本剤の小児適応に関して専門作業班(WG)が評価した結果、「医療上の必要性に係る基準」に該当しないとされたことから、企業に対して本適応の開発は要請されなかった。

③人免疫グロブリンG:原発性免疫不全症候群(PID)および特発性血小板減少性紫斑病(ITP) → 医療上の有用性についての該当性は医療上の有用性に該当しないと判断された。

④サリドマイド:ベーチェット病 → 2012年3月24日開催の「第11回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が認められないと判断された。

⑤バルガンシクロビル:後天性免疫不全症候群・臓器移植(造血幹細胞移植も含む)・悪性腫瘍におけるサイトメガロウイルス感染症、および症候性先天性サイトメガロウイルス感染症 → 2012年12月26日の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児(固形臓器)移植後のサイトメガロウイルス感染予防への適応について適応外薬で医療上の必要性が高いと判断された。しかし、その後は未承認薬・適応外薬検討会議において動きがみられない。

⑥ 厚労省の主催するファンガードの新生児に対する適応追加については、日本小児感染症学会等から「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会」に要望が2011年に提出されたが、その後、厚生労働省医薬食品局審査管理課より未承認薬等検討会議にて取り扱うよりも、添付文書中の「使用上の注意の改訂」で、新生児にも使用可能となるような対応ができないか検討するよう提案があった。メーカーと機構安全部との相談において使用上の注意の改訂で対応可能と判断され、本剤は再審査中であったため、この再審査の添付文書の改訂が行われるタイミングで併せて対応するとのことになった。その方針を審査管理課も了承し、未承認薬等検討会議案件としては「検討の対象外」とされた。その後再審査が行われ、2013年10月に使用上の注意の中で、「低出生体重児、新生児に対する安全性は確立されていない」が、「低出生体重児、新生児に対する使用経験は少ない」に変更された。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第3回募集」には、オセルタミビルリン酸塩の1歳未満の新生児・乳児に対する適応拡大、サリドマイドの慢性肉芽種に対する適応拡大、サリドマイドのベーチェット病に対する適応拡大を提出した。サリドマイドの慢性肉芽種に対する適応拡大に関しては、検討会議第3回募集提出のみならず、日本小児感染症学会からの要望書を提出している。

10. 日本小児呼吸器学会

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

小児呼吸器学会 薬事委員会 委員長 井上 壽茂（代理：岡田 邦之）

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
小児呼吸器学会からはとくにありません。
2. コンパッショ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と障害・問題点
 - ヒドロキシクロロキン：小児特発性間質性肺炎におけるステロイド薬不応例への適応
 - 国内における登録制度を5年間実施しており、来年度中にこれまでの成績をまとめる予定（おおむね10例程度）
 - 我が国のみならず諸外国においても間質性肺炎への適応はなく免疫抑制剤の一つとして用いられている
 - わが国では過去の経過から導入への道筋が見えない（どこへどのように働きかけるべきか？）
 - 仮に医師主導治験等を実施し有用性が示されれば導入可能なのか？
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
小児呼吸器学会ではとくに問題になる薬剤はない。
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
抗結核薬（RFP、EB）についてはその後全く情報がない
5. 研究班へのご意見、ご要望
とくにありません。

11. 日本小児栄養消化器肝臓学会

【小児栄養消化器肝臓学会薬事委員会報告】 平成26年2月28日

*小児栄養消化器肝臓学会薬事委員の変更

河島尚志（東京医科大学） → 永田智（東京女子医大）
その他の委員（乾あやの、虻川大樹、今野武津子）変更
→ 野口篤子、鍵本聖一

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

- インフリキシマブのIBDでは、症例数が少ない上に、治験の適応基準が多く実際に治験に入れないことが多い（欧米での治験条件と同じものを採用している）→すでに海外で認可されているため条件緩和していいのでは？小児の治験といいつつほとんどが15-16歳の年長児のみで治験を行っている現状。
- H Pyloriの除菌では成人ではがん予防として認可されても、小児ではがん予防ではなく、貧血や潰瘍の治療であり最終目的が異なる。
- H Pyloriの除菌では3~4種類の異なるメーカーの薬剤のため、薬品メーカーの参入が望めない。→新規のPPI薬の潰瘍での申請を検討

2. コンパッショ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と障害・問題点

フェニル酢酸 現在、PMDAに提出する書類を準備中
その他は代謝性疾患であり他分科会で取り扱っている
（持効性ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドなど）

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

- | | |
|---------------------|---------------------|
| ● B・C型肝炎治療ガイドライン | PEG-IFN、ラミブジン、リバビリン |
| ● H Pylori 治療ガイドライン | ランソプラゾール、CAM、PC、MTZ |
| ● GERD治療ガイドライン | ファモチジン、ランソプラゾール |
| ● 小児潰瘍性大腸炎治療ガイドライン | イムラン |
| ● 小児クローン病治療ガイドライン | インフリキシマブ |

インフリキシマブ	治験のスタート（潰瘍性大腸炎、クローン病）
ウルソデオキシコール酸	用量の論文提出
ランソプラゾール	現在症例を蓄積中
ファモチジン	細粒についても認可された。すでに終了
PEG-インターフェロン	本邦での治験スタート
ラミブジン	一部の施設でスタートし、症例を蓄積中
リバビリン	症例の蓄積中
アザチオプリン（イムラン）	薬品会社と検討中

*便秘ガイドライン作成に伴う未承認薬の現在検討中

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

- B型肝炎予防 ワクチンの接種時期に関する記載の変更
→本年4月より効能書き改訂、すでに公知申請で認められた。
- リファキシミン（肝性脳症治療薬） 海外では成人領域で承認
メーカーサイドで治験開始（準備中？）
- MOVICOL（ポリエチレングリコール、便秘治療薬） 申請中昨年12月
海外では小児で承認、first line therapy

5. 研究班へのご意見、ご要望

特になし。

以上