

PMDAワークショップ 平成28年(2016年)11月28日  
東京: 全社協・灘尾ホール

# 日本の小児薬物治療環境を守る**PMDA** (小児用医薬品の承認・認可への道)

香川大学名誉教授

香川県地域医療支援センター参与

香川大学小児科学講座

伊藤 進

# COI開示

医学専門家 2015年1月～6月  
ノーベルファーマ株式会社

# こどもの薬物治療

従来より、小児の薬物治療は **therapeutic orphan**の状態にあると言われ、主に小児への有効性・安全性の保証なしに薬物治療が臨床現場で続けられている。そのため、多くの適応外薬と未承認薬が存在する。

## 日本でのこどもの薬物治療における問題点

A. 小児薬物治療で有効性・安全性が確認されずに使用されている薬物が沢山ある。

この現状は、以下の**B**が原因で生じている。

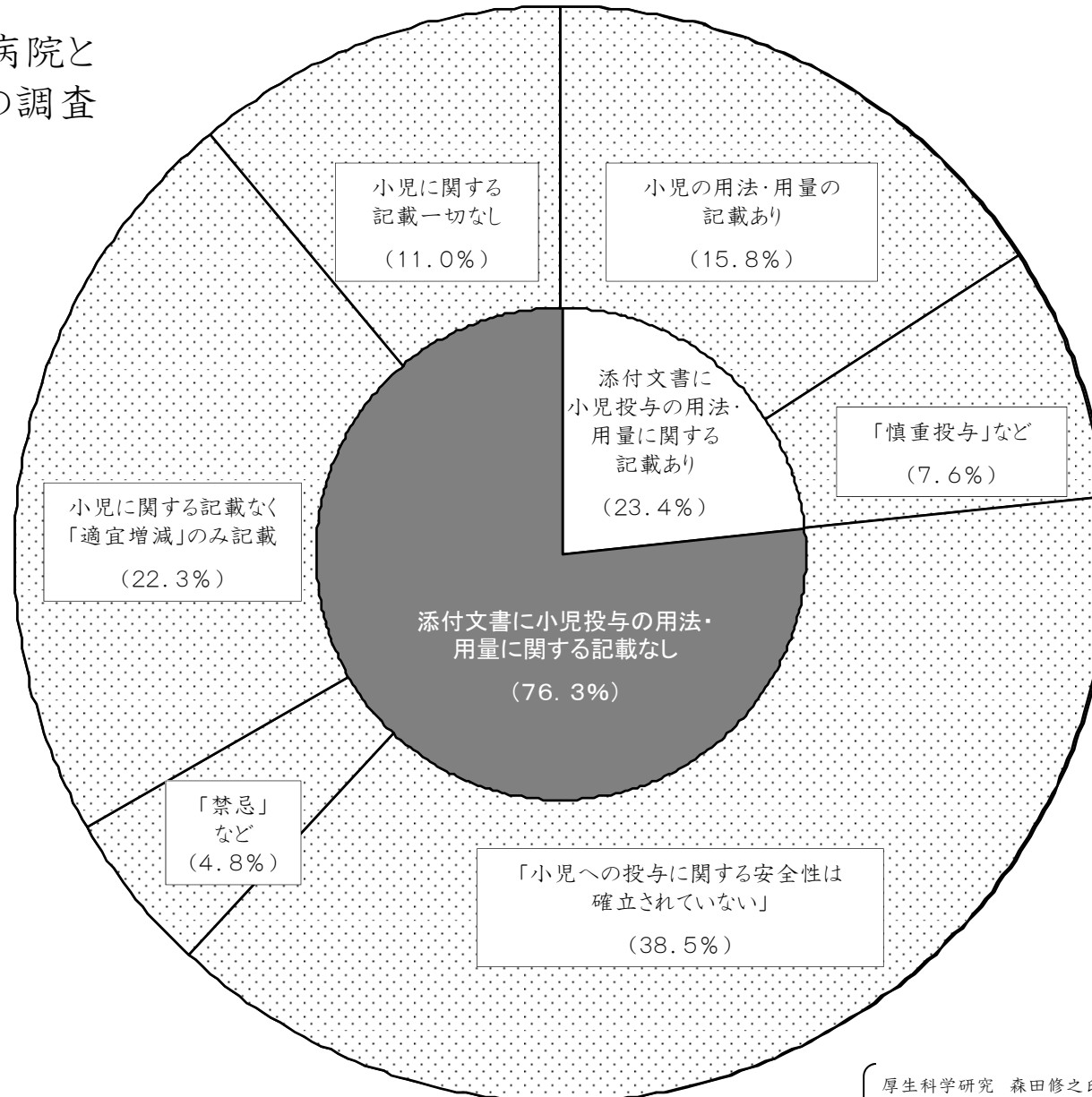
(適応外使用医薬品＝適応外薬、未承認薬)

B. 現在も成人で開発され小児に使用される可能性のある薬物においても、小児での開発がなされないことがある。

これらの薬物をPMDAの力をお借りして解決することが求められる(**therapeutic orphan**の用語を死語にするを目標とする)。

# 小児用医薬品(調剤薬)の適応外使用の状況 (1999年)

4大学附属病院と  
1総合病院の調査



厚生科学研究 森田修之氏分担研究の平成11年度研究報告書より、主任研究者の故大西鐘壽氏が作成(一部改変)

# 私の立ち位置及び考え方

こどもがいないと未来がない



命を助け、心を守る小児医療



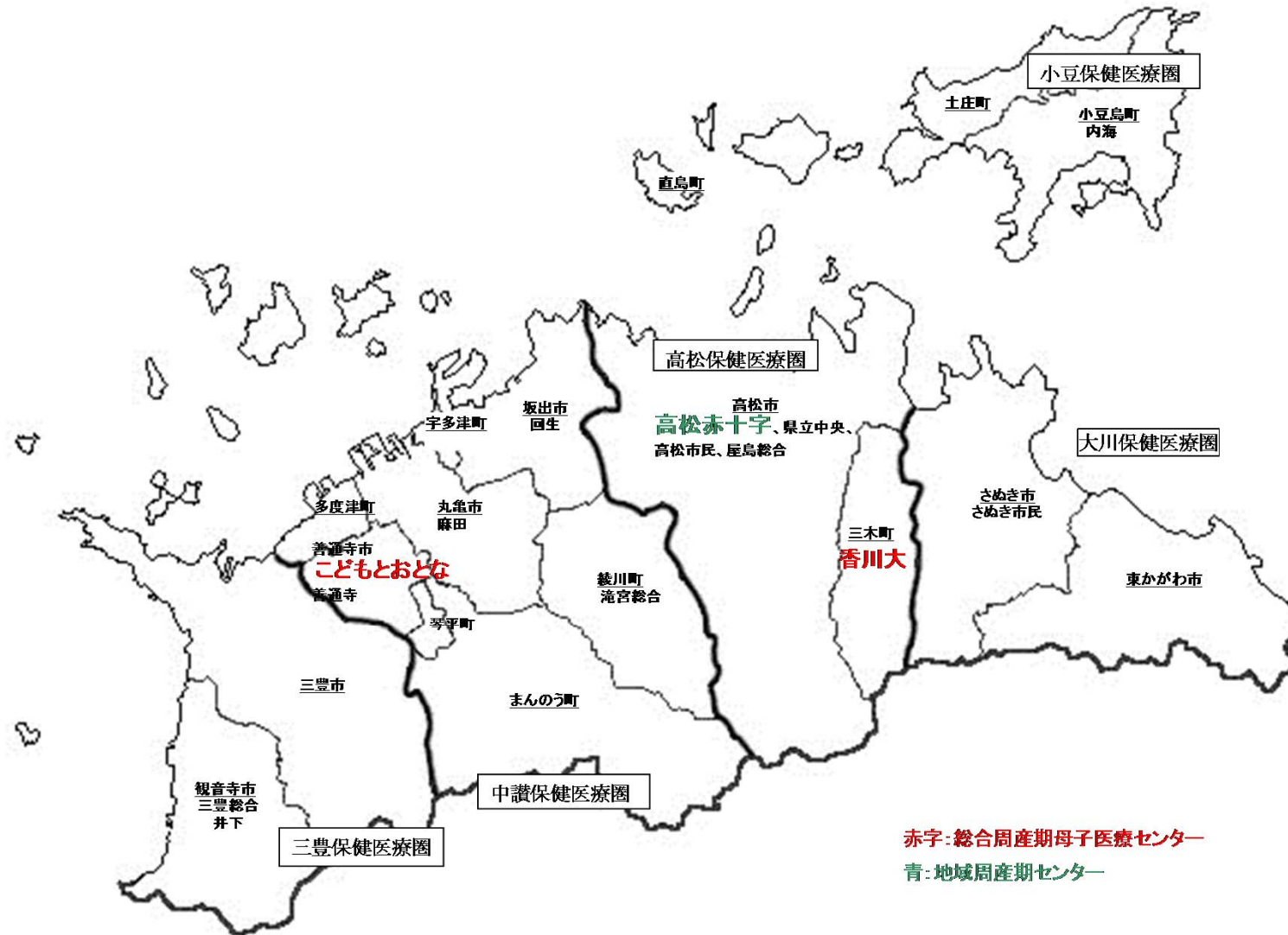
命を助けないと心を守るに続かない

- ・小児期で一番死亡率が高いのは、乳児期でその半分が新生児期である



周産期を含めた早産児・新生児医療を  
充実する必要がある

# 香川県の小児医療：香川県の周産期と新生児医療体制



## 【評価】香川県における周産期死亡・新生児死亡・乳児死亡の推移

年	周産期死亡 (出生千対)			新生児死亡 (出生千対)			乳児死亡 (出生千対)		
	死亡率	全国平均	全国順位	死亡率	全国平均	全国順位	死亡率	全国平均	全国順位
2002	5.1	5.5	16	1.4	1.7	8	2.5	3.0	4
2003	3.8	5.3	3	1.5	1.7	11	2.6	3.0	6
2004	4.8	5	16	1.7	1.5	32	2.5	2.8	7
2005	4.9	4.8	25	1.5	1.4	29	2.8	2.8	20
2006	4.4	4.7	17	1.0	1.3	6	2.9	2.6	35
2007	4.2	4.4	15	0.6	1.3	1	1.5	2.6	1
2008	3.9	4.3	10	0.9	1.2	9	2.6	2.6	28
2009	3.5	4.2	9	1.3	1.2	29	2.7	2.4	37
2010	4.4	4.2	29	1.2	1.1	26	2.6	2.3	32
2011	3.1	4.1	4	1.4	1.1	37	2.8	2.3	37
10年平均	4.2	4.6 *		1.3	1.4 *		2.6	2.6 *	

\*これらの値は、世界的にも最も低い国での数値である。

(日本全国は47ある)



# 早産児・新生児の薬物療法

小児がtherapeutic orphanの状態と言われる中でも、早産児及び新生児期の薬物療法は適応外薬や未承認薬の解決が求められる重要な年齢区分である。

# 目次

## **A.** 既に本邦で使用されている小児用医薬品の開発

1. 日本での小児の適応外薬・未承認薬解決のための歴史

2. 小児の適応外使用医薬品の解決方針

小児関連学会による解決法、行政の対応、医師主導治験及び  
公知申請

3. 健康保険への対応

## **B.** 現在、開発される小児用医薬品について

1. 成人で開発される医薬品の小児適応は？

2. EBMの構造上で薬物治療における適正使用

## A-1. 日本での小児の適応外薬・未承認薬解決のための歴史

- ・日本小児臨床薬理学会:1974年発達薬理シンポジウムから始まり、1985年からは発達薬理研究会、1986年からは発達薬理・薬物治療研究会、1996年からは日本小児臨床薬理学会になり現在に至る。
- ・日本小児科学会薬事委員会:日本小児科学会の各種委員会の一つ、アクションプランを作成し、そのプランの解決状況を評価しながら活動していた。
- ・厚生労働省研究班:1998年に「難治疾患・稀少疾患を主とした医薬品の適応外使用のエビデンスに対する研究班」(津谷班)に分担研究として小児分野が入る。1998年度より「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」(大西班)から、現在の「小児医薬品の実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」(主任研究者:中村 秀文)に続いている。

## 他科を含めた適応外使用医薬品に対する研究班の歴史

- ・「特定疾患調査研究事業に関わる医薬品の適応外使用に関わる調査」(主任研究者:高野譲二)
- ・「特定疾患の医薬品の適応外使用調査研究」  
(主任研究者:野崎貞彦)
- ・「難治疾患・稀少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する研究」(主任研究者:津谷喜一郎)
- ・「「適応外使用」の対応に係る現状と今後のあり方に関する研究」(主任研究者:黒川 清)

# 班研究での小児への取り組み

1998-2000年度:「難治疾患・稀少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する研究」  
(主任研究者:津谷喜一郎)に分担研究として小児が組み込まれた

1998-2000年度:「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」(主任研究者:大西鐘壽)

1999年度に日本小児科学会分科会に小児医薬品調査研究班委員を構築する。

2001-2003年度:「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)

2004-2006年度:「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性・安全性情報の収集とそれらの情報に基づきリスク評価・管理手法に関する研究」(主任研究者:松田一郎)

2007-2009年度:「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」(研究代表者:伊藤 進)

2010-2012年度:「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:伊藤 進)

2013-2015年度:「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」  
(研究開発代表者:中村 秀文)

2016- 年度:「小児医薬品の実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」  
(研究開発代表者:中村秀文)

## A-2. 小児の適応外使用医薬品の解決方針

① 小児関連学会による適応外使用医薬品の整理



② プライオリティリストやチェックリストの作成



解決法のための分類



③ 2010年2月8日より

新薬創出・適応外解消等促進加算⇔【医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議】



**PMDA**

④ 企業治験 医師主導治験 104号通知(公知申請)

**PMDA**

# ①、②小児科医として適応外薬の解決のための活動(対象薬の選定)

## 1. 日本未熟児新生児学会(現、日本新生児成育医学会)の薬事委員会として、私が主にしてきたこと

- ・早産児・新生児の特有な疾患に対して、適応のある薬物を開発する
- ・適応外薬のリストを作成し、最も必要な薬物をアンケート調査で選定する

## 2. その他の学会での解決法として

- ・各領域の特有の疾患に対してガイドラインを作成し、そこに適応外薬を入れてエビデンス研究を行う

(主に日本未熟児新生児薬事委員会での要望品目)  
(企業治験、医師主導治験或いは104号通知で解決した品目)

番号	薬品名	適応疾患	解決法 <b>PMDA</b>
1	アミノフィリン	<u>早産児無呼吸発作</u>	企業治験(公知申請)
2	テオフィリン	<u>早産児無呼吸発作</u>	企業治験(公知申請)
3	プロスタグランジンE1	<u>動脈管依存性先天性心疾患</u>	企業治験(公知申請)
4	アシクロビル	<u>新生児単純ヘルペス感染症</u>	企業治験(公知申請、小児薬物療法検討会議)
5	フェンタニル	鎮静(2歳以下禁忌であった)	医師主導治験
6	フェノバルビタール(静注用)	新生児けいれん(発作)	医師主導治験
7	NO	<u>新生児遷延性肺高血圧症</u>	企業治験(未承認薬使用問題検討会議)
8	RS virus immunoglobulin	<u>RSウイルス感染症発症抑制</u>	企業治験
9	クエン酸カフェイン	<u>早産児無呼吸発作</u>	企業治験
10	ビタミンK2シロップ	<u>新生児乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防</u>	企業治験(公知申請)
11	ドキサプラム	<u>早産児無呼吸発作</u>	企業治験(公知申請)

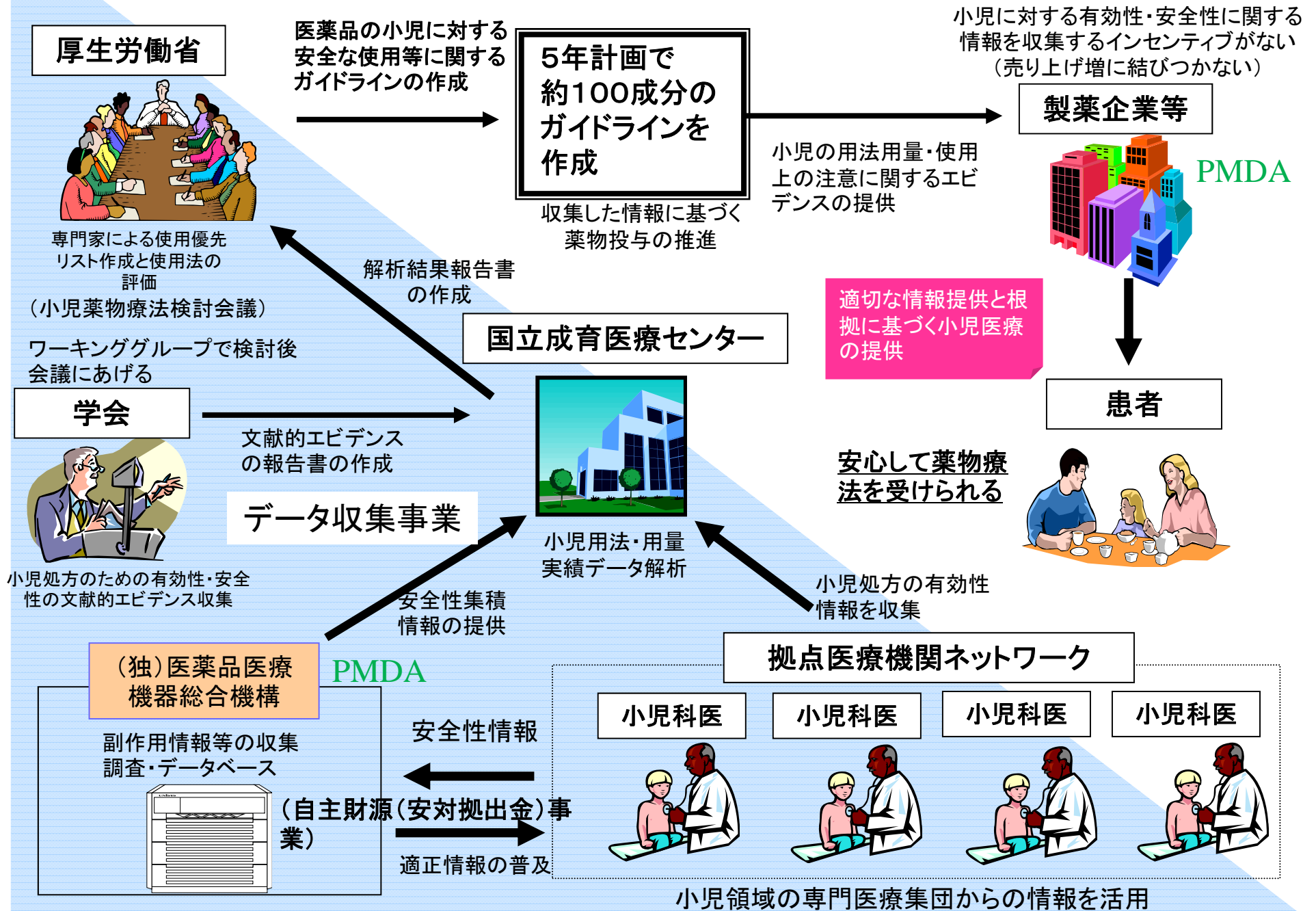
9, 10は、Priority medicine for mothers and children 2011(WHO)になっている。



### ③ 未承認薬・適応外薬解消の行政の対応

2005年に「小児薬物療法根拠情報収集事業」が始まり、そこでの解決法として欧米(米・英・独・仏)で承認されているが日本で承認されていない医薬品を対象に「小児薬物療法検討会議」・「未承認薬使用問題検討会議」が作られた。その後、承認国に加・豪が加わり、その2つの会議は2010年に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にまとめられた。

# (参考) 小児に対する薬物療法の根拠情報収集事業での枠組み



# 医療上の必要性の高い未承認薬・ 適応外薬検討会議

## 1. 目的

欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応(以下「未承認薬・適応外薬」という。)について、医療上の必要性を評価するとともに、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認すること等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発促進に資することを目的とする。

## 2. 検討事項

### (1)医療上の必要性

- ・生命に重大な影響がある疾患である等、適応疾患が重篤であること(適応疾患の重篤性)。
- ・当該疾患に係る既存の療法が国内にない等、医療上の有用性があることのいずれにも該当するか否かを検討する(医療上の有用性)。

### (2)公知申請への該当性及び追加実施が必要な試験

- ・医療上の必要性が高いと評価された未承認薬・適応外薬について、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認する。

### (3)その他

- ・製薬企業が開発を行う医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬について、定期的に開発進捗状況を確認する。
- ・また、未承認薬・適応外薬の開発助成の是非、支援額の上限についての検討・確認を行う。
- ・その他、必要な事項の検討を行う。

## {3. 開発要請に関して、国内に対応企業があれば新薬創出・適応外薬解消等促進加算を利用して行なう。

国内に対応企業がなければ、公募で行なう。

# 新薬創出・適応外薬解消等促進加算

## 【目的】

現行の薬価改訂ルールの下では、市場実勢価格に基づき2年ごとにほぼ全ての新薬の薬価が下がる仕組みとなっているため、製薬企業にとっては開発コスト等の回収に時間がかかり、結果的に革新的な新薬の創出や適応外薬の問題などへの対応が遅れ、「ドラッグ・ラグ」の問題に繋がっているとの指摘がある。このような状況にかんがみ、後発医薬品が上市されていない新薬のうち一定の要件を満たすものについて、**後発医薬品が上市されるまでの間、市場実勢価格に基づく薬価の引き下げを一時的に緩和することにより(企業へのインセンティブ)**、喫緊の課題となっている適応外薬等の問題の解消を促進させるとともに、革新的な新薬の創出を加速させる。

# 薬事法の改正：④ 医師主導治験

平成15年(2003年)以前の薬事法では、医療機関が治験を実施するのは企業が依頼した場合だけで、治験以外で企業が医療機関に未承認の薬物や未承認機器を提供することは認められていませんでした。また、医療現場でのニーズが高い医薬品や医療機器を医師などが研究開発した場合、臨床研究が実施されていながら再度企業が治験をやり直さなければならず、企業にとって採算が取れない製品の開発は進みませんでした。しかし、医薬品については平成15年の改正薬事法施行で、医療機器については平成17年の施行で、それぞれ医療機関・医師が自ら治験届を提出し、治験を実施することが可能となりました(医師、歯科医師が開発可能になった)。これにより、医療機関が実施した先進的医療の臨床データを企業に引継ぐことができるようになり無駄な治験の繰り返し省けることとなり、医療機関は薬事法上の承認がない薬物なども企業から提供を受けることが可能となりました。

## 例：医師主導治験での対応

我々が、開発した添加物の含有しない静注用フェノバルビタールを例に説明する。

# 新生児けいれんの治療の現状

日本未熟児新生児学会薬事委員会によるアンケート調査  
第31回日本小児臨床薬理学会(2004.9.17-18)

## 調査対象・方法

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

## 結果

- ① 110名から回収(54.1%)した110施設の総入院数25,262例中、抗けいれん剤使用は721例(2.8%)で、そのうちフェノバルビタール使用は618例(85.7%)であった。
- ② 使用経験施設の約3割で、皮下・筋肉内注射用製剤を静脈内投与に転用使用していた。

# 注射剤添加物の安全性

- ・ ベンジルアルコール： **Gaspig syndrome**
- ・ プロピレングリコール：  
血漿浸透圧の上昇、高乳酸血症、中枢神経系障害  
オーストラリアの医薬品集(MIMS Annual 2003)に  
「小児、新生児、特に低体重出生児への投与を薦めない」  
旨の記載がある。
- ・ クロロブタノール：  
特異体質の患者では、呼吸、血行障害、危険な昏睡、  
悪心・嘔吐、紅斑、じんま疹、皮下溢血などをおこす。  
特に呼吸器、心臓障害を有する場合には危険である。  
(第14改正日本薬局方より)  
現在の製剤技術を考慮すると「削除すること」を再検討すべきとの  
報告がある。



## 第Ⅲ相試験プロトコル(案): **PMDA**にて優先的治験相談

対象疾病: 新生児けいれん

同意取得: 予め定められた条件に該当する(新生児けいれんを発症する可能性が高いと判断される)患者について事前同意を取得し、実際に発症した患者に治験薬を投与する。

用法・用量(概略) **新生児のPK: 有効域 15~40mg/L、  
見かけの分布容積 0.8~1L/kg、半減期 45~200hr**

第Ⅰ期: 初回投与: 20mg/kgを5~10分間で静注、30分以内に新生児けいれんが消失しない場合20mg/kgさらに投与

第Ⅱ期: 初回投与終了24時間後より維持投与(2.5~5mg/kg/日)を6日間。ただし、新生児けいれんが再発した場合、血中濃度40mg/L未満を確認後、5~20mg/kg追加投与可。

主要評価項目

初回投与開始1時間後の新生児けいれんの消失(1時間の動画撮影して外部の判定委員が判定)

目標症例数: 30例

# 国内第Ⅲ相臨床試験概要 (新生児けいれん)

Kawada K et al. Jpn J Clin Pharmacol Ther 2011; 42: 205-10

## ① 試験概要

### 目的

- ・本剤の新生児けいれんに対する有効性・安全性を検討する。
- ・併せて、本剤の血中濃度と有効性・安全性の関係も検討する。

### 対象

新生児けいれんを有する患児10例(年齢;平均日齢2.5日(範囲:日齢1~5日)、出生体重;平均2,867.7g(範囲:1,144~3,796g)、在胎週数;平均38.23週(範囲33.1~41.1週))

### 方法

#### (1) 第Ⅰ期

- 1) 初回投与: フェノバルビタールとして20mg/kgを5~10分かけて静脈内投与する。
- 2) 追加投与(Ⅰ): 新生児けいれんが消失しない場合、初回投与後30分(許容範囲±5分)にフェノバルビタールとして20mg/kgを5~10分かけて追加静脈内投与する。

#### (2) 第Ⅱ期

- 1) 追加投与(Ⅱ): 有効性(主要評価項目)評価で著効、又は有効と判定された患者について、初回投与後(又は追加投与(Ⅰ)後)2時間の血中濃度を踏まえて追加投与の必要性を検討する。
- 2) 維持投与: 有効性(主要評価項目)評価で無効と判断されない患者について、6日間維持投与を行う。

\* 注射用フェノバルビタールナトリウムNPC-03 医薬品 第Ⅲ相試験

治験調整医師:伊藤 進、河田 興

治験薬提供者:ノーベルファーマ株式会社

治験施設:

香川大学医学部附属病院  
大阪府立母子保健総合医療センター  
神奈川県立こども医療センター  
熊本市民病院  
国立成育センター  
昭和大学病院  
東京大学医学部附属病院  
岡山医療センター



# 国内第Ⅲ相臨床試験概要 (新生児けいれん)

Kawada K et al. Jpn J Clin Pharmacol Ther 2011; 42: 205-10

症例 番号	体重 (g)	原因疾患 (推定含む)	初回投与		追加投与		1回目維持投与		6回目維持投与	
			投与量 (mg/kg)	血中濃度 (mg/L)	投与量 (mg/kg)	血中濃度 (mg/L)	投与量 (mg/kg)	血中濃度 (mg/L)	投与量 (mg/kg)	血中濃度 (mg/L)
1	2,274	胎児ジストレス	19.8(5)	25.2	—	—	2.6(5)	25	2.6(5)	20.3
2	3,796	頭蓋内出血	19.8(5)	21.3	—	—	2.5(5)	24.5	2.5(5)	19.6
3	2,121	低酸素性虚血性脳症	20.3(8)	23.3	—	—	2.5(6)	24.4	2.5(5)	24.6
4	1,144	胎児ジストレス 他	17.5(6)	18.8	17.5(5)	36.9	2.2(5)	36.6	2.2(5)	31.8
5	3,122	低Ca血症補正後のけいれん残存	20.8(5)	22.3	—	—	2.6(5)	23.3	2.6(5)	23.1
6	3,178	低酸素性虚血性脳症	20.5(6)	23.1	—	—	2.5(6)	20.7		18.7
7	2,982	新生児脳梗塞	20.1(5)	—	20.1(5)	42.8		41.8		
8	3,530	不明	19.8(6)	22.2	—	—	5.0(5)	23.9	2.5(5)	45.3
9	3,650	胎児ジストレス	19.9(2)	19.4	—	—	4.0(3)	20.9	4.0(7)	21.3
10	2,880	不明	20.0(5)	25.8	—	—	4.2(5)	28	4.2(5)	29.9

※投与量の括弧内は、投与時間(分)を表示

平均血中濃度

初回投与時: 22.4mg/L

維持投与1回目時: 26.9mg/L

6回目時: 26.1mg/L

## 副作用(臨床検査値異常含む)

### 【副作用発現状況】

	対象例数	発現件数	発現例数	発現率(%)
副作用	10	10	6	60.0

### 【副作用一覧】

症状(対象例数:10)	発現件数	発現例数
心臓障害	1	1
徐脈	1	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	4	4
呼吸抑制	3	3
気管支分泌増加	1	1
臨床検査	5	3
血圧低下	1	1
体温低下	1	1
酸素飽和度低下	2	2
尿量減少	1	1

# 症例ごとの副作用とその転帰

症例番号	副作用名	発現日 (投薬後)	程度	処置	転帰	備考
1	呼吸抑制	2日目	軽度	なし	回復	無呼吸によるSpO2の低下。皮膚刺激にて回復する。
2	----	----	----	---	---	----
3	体温低下	6日目	軽度	なし	回復	血中濃度の上昇は見られなかった。
	血圧低下	6日目	軽度	なし	回復	血中濃度の上昇は見られなかった。
4	----	----	----	---	---	----
5	----	----	----	---	---	----
6	気管支分泌増加	3日目	軽度	なし	回復	抜管時に気管支分泌物が多量であった。
7	呼吸抑制	1日目	軽度	なし	回復	MRI検査にてペントバルビタール投与し治験中止。ペントバルビタールの副作用かPBとの相乗作用によるものかは不明。関連はありえるとした。
	徐脈	2日目	軽度	なし	回復	PB投与翌日なので、関連性はおそらく無いと判断。
8	----	----	----	---	---	----
9	呼吸抑制	1日目	中等度	備考⇒	回復	けいれん後無呼吸は、入院前からあり。バギングにて回復。
	酸素飽和度低下	2日目	軽度	備考⇒	回復	フェノバル投与後、SpO2が安静時に低下したが自然回復。
10	尿量減少	2日目	軽度	投薬	回復	日令2であり、利尿が生理的についでいないと判断。
	酸素飽和度低下	12日目	軽度	なし	回復	生理的な周期性呼吸の範囲内。

# 医師主導治験について

何もしないと見向きもされない小児の適応外薬・未承認薬を正式なルートで解決するのに重要な役割を果たす制度であるが、臨床をしながら小児科医が中心になってすることは負担が大きいと思われる。

## ④ 公知申請

1999年2月1日、厚生省健康政策局研究開発振興課長と厚生省医薬安全局審査管理課長の連名の通知(2課長通知)により、十分な科学的根拠のある適応外処方薬は薬事法による製造又は輸入の承認を受けるとし、次に掲げる場合は、治験の全部又は一部を省略しても医薬品を承認申請できることとなった。

- ・ 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、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
- ・ 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得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合
- ・ 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得る臨床試験の試験成績がある場合
- ・ 公知申請には、薬事・食品衛生審議会の事前審査を経てから行なう場合と、事前審査なしに行なう場合がある。事前審査が終了した適応については独立行政法人医薬品医療機器総合機構が公表している。



# 例：ケイツーシロップ 0.2% kaytwo

2012年5月改訂(第8版)

【効能・効果】 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防

【用法・用量】 通常、哺乳が確立したことを確かめてから、1回1mL(メナテトレンオンとして2mg)を経口投与する。その後、2回目として生後1週間又は産科退院時のいずれか早い時期、3回目として生後1ヶ月時にそれぞれ1回1mLを経口投与する(3回法)。

# 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の改訂ガイドライン (白幡ら. 日児誌 2011;115:705-12)

## I. 合併症を持たない正期産新生児への予防投与

わが国で推奨されている3回投与は以下のとおりである。

- ① 第1回目: 出生後、数回の哺乳によりその確立したことを確かめてから、ビタミンK<sub>2</sub>シロップ1mL(2mg)を経口的に1回投与する。なお、ビタミンK<sub>2</sub>シロップは高浸透圧のため、滅菌水で10倍に薄めて投与するのもひとつの方法である。
- ② 第2回目: 生後1週または産科退院時のいずれか早い時期に、ビタミンK<sub>2</sub>シロップを前回と同様に投与する。
- ③ 第3回目: 1か月時健診時にビタミンK<sub>2</sub>シロップを前回と同様に投与する。

### ④ 留意点等

- (1) 1か月健診の時点で人工栄養が主体(おおむね半分以上)の場合には、それ以降のビタミンK<sub>2</sub>シロップの投与を中止してよい。
- (2) 前文で述べたように、出生時、生後1週間(産科退院時)および1か月健診時の3回投与では、我国およびEU諸国の調査でビタミンK欠乏性出血症の報告がある。このような症例の発生を予防するため、出生後3か月まで週1回投与する方法もある。
- (3) ビタミンKを豊富に含有する食品(納豆、緑葉野菜など)を摂取すると乳汁中のビタミンK含量が増加するので、母乳を与えている母親にはこれらの食品を積極的に摂取するように勧める。  
母親はビタミンK製剤を投与する方法も選択肢のひとつであるが、現時点では推奨に足る十分な証左はない。
- (4) 助産師の介助のもと、助産院もしくは自宅で娩出された新生児についてもビタミンK<sub>2</sub>シロップの予防投与が遵守されなければならない。

一例を示しますが、現在は非常に多くの適応外薬を入れたガイドラインが見られます。

日本小児科学会雑誌111巻第4号641～646(2007年)

日本小児内分泌学会成長ホルモン委員会・日本未熟児新生児学会薬事委員会報告  
SGA 性低身長症におけるGH 治療のガイドライン

日本小児内分泌学会1), 日本未熟児新生児学会2)

田中敏章1) 横谷進1) 西美和1)

長谷川行洋1) 依藤亨1) 藤枝憲二1)

伊藤進2) 板橋家頭夫2) 戸莉創2)

## 小児不整脈の診断・治療ガイドライン

### 小児循環器学会「小児不整脈の診断・治療に関する検討委員会」

住友 直方 日本大学医学部小児科学系 小児科学分野、岩本 眞理 横浜市立大学附属病院 小児循環器科、牛ノ濱大也 福岡市立こども病院・感染症センター 循環器科  
吉永 正夫 国立病院機構九州循環器病センター 小児科、泉田 直己 曙町クリニック、安田東始哲 あいち小児保健医療総合センター 循環器科  
立野 滋 千葉県循環器病センター 小児科、堀米 仁志 筑波大学大学院人間総合科学研究科・小児内科学、中村 好秀 大阪市立総合医療センター 小児不整脈科  
高橋 一浩 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 小児循環器科、安河内 聡 長野県立こども病院 循環器科 (執筆順)

外部評価委員

長嶋 正實 あいち小児保健医療総合センター、児玉 逸雄 名古屋大学環境医学研究所心・血管分野、平岡 昌和 厚生労働省労働保険審査会

“こどものくすり”の適正使用のためのガイドラインを基に使用することを前提で、未承認薬・適応外薬の解決を目指している薬物が多く見られるようになった。

## A-3. 健康保険への対応

「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用事例」  
として、日本医師会が対応している。

いわゆる「55年(1980年)通知」とは

以下の適応外使用を、個々の症例ごとに個別に保険適応の  
可否を判断(例外的対応)

- ・国内で承認され、再審査期間が終了した医薬品
- ・学術上の根拠と薬理作用に基づく適応外使用

「平成19年(2007年)から」

55年通知を踏まえた、医薬品の薬理作用による適応外使用に  
ついて検討することとし(「審査情報提供検討委員会」、情報  
提供を行なっている。

## B-1. 成人で開発される医薬品の小児適応は？ (ここは、**PMDA**が関与する重要な部分である)

ICH-E11の「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスに関する質疑応答集(Q&A)」が、全く無視されている。

- ・ **基本的には**、小児で使用されると推定されるすべての医薬品について、開発計画の中に組み入れるべきである。
- ・ 成人の安全性データが集積された後に小児治験が開始されるため、遅くとも成人での**第Ⅱ相試験終了時の治験相談**が適切と考えられる。

## B-2. EBMの構造上で薬物治療における適正使用

作る → 伝える → 利用する

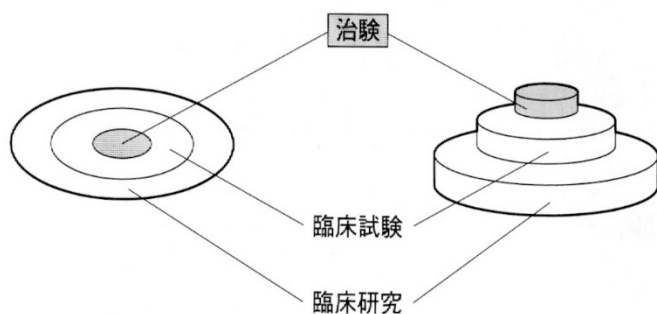


図 A-1 治験, 臨床試験, 臨床研究の関係

【小児臨床研究から治験までの  
全体を活性化することが重要】

- The Cochrane Library
- ACP Journal Club
- Evidence Based Medicine
- UpToDate
- PubMed
- Mindsの診療ガイドライン
- 各診療科のガイドライン

- 1) 診断を定義する
- 2) 治療目標を特定する
- 3) 有効な薬物群の目録を作成する
- 4) クライテリアに従って薬物群を選択する
  - 有効性・安全性・適合性
  - 費用
- 5) P-drug を選択する
  - 有効性・安全性・適合性
  - 費用

EBMの全体に関して

【本邦での小児の未承認薬・適応外薬への対応】

【小児のTDM(薬物血中濃度のモニタリング)の利用】

# 小児医薬品開発に向けた方法論

(中川 雅生 他. 本邦における小児医薬品開発推進のための提言. 日児誌 2016; 120: 1453-1461)

略語: PDCO, Paediatric Committee: PMDA, 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構: NW, Network

新薬開発(適応拡大も含む)



法制化

必要性の検討と企業への開発要請

(専門家による委員会「日本版PDCO」PMDA「小児部門」)



義務と

治験

免除

インセンティブ



PMDA「小児部門」の関与

+

小児治験実施体制の整備

(学会・アカデミア・企業)



小児用医薬品開発 →



開発に対するインセンティブ

小児の情報収集とNW事業

有害事象(副作用)を日常診

療でレベルで吸い上げる

## 最後に

小児薬物療法は日々進歩します。その適正使用に関して小児医療に関係する人々が常に関心を持ち、小児の薬物治療の有効性・安全性が確保されるように種々の立場から尽力することが大切です。その意味でもPMDAの医薬品・医療機器・再生医療等製品の承認審査・安全対策・健康被害救済の役割は、重要な位置を占めると考えられます。

ご清聴ありがとうございました。