

# 小児科医療領域における適応外 使用解決と医療開発

国立研究開発法人

国立成育医療研究センター

研究開発監理部

中村 秀文

# 本日のお話

1. 開発の必要性と、適応外使用・未承認薬・未承認機器問題
2. 我が国で保険診療の中で治療できるようにするためには。
  - a. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議と公知申請
  - b. 55年通知
  - c. 医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会
  - d. 臨床開発・治験の実施
3. 小児科領域で開発を考える際の留意点 -実例を踏まえて-

# 本日のお話

1. 開発の必要性と、適応外使用・未承認薬・未承認機器問題
2. 我が国で保険診療の中で治療できるようにするためには
  - a. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議と公知申請
  - b. 55年通知
  - c. 医療二一ズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会
  - d. 臨床開発・治験の実施
3. 小児科領域で開発を考える際の留意点 -実例を踏まえて-

# Therapeutic orphan と off-label use

- **Therapeutic Orphan** (治療上の見捨てられた孤児)
  - 添付文書に効能・効果、用法・用量、安全性などの記載が充分にない薬が多い（小児では7割以上）
    - 小児では：安全性が確立されていない：約40%、  
禁忌：約3%
  - 多くの薬について標準化され、安定性、吸収率等を評価された製剤がない（成人用剤形の剤形変更が一般的）
- **Off-label use** (適応外使用)：にもかかわらず薬は投与されている。

# 適応外使用

厳密な意味では

- 承認を受けている**効能・効果以外**を目的とした使用

又は

- **禁忌**とされている対象・疾患への使用

厚生労働省医薬食品局医薬品審査管理課の見解としては、以下の場合には適応外とは判断しない。

- 小児等の用法用量が不明瞭
- 小児、あるいは特定の年齢等で「安全性が確立していない」とされている。

# 一般的にいうところの 「適応外使用」はより広義である

- 厳密な意味での適応外使用
- 「安全性が確立していない」、あるいは用法・用量が曖昧
- 「通常成人には、  
、  
」、等の記載はあるが小児について記載がない
- 剤形変更（例：粉砕、静注製剤を経口投与、座薬の調整）
- 適応外使用以前の問題
  - 院内合成
  - 個人輸入医薬品（厚労省の言うところの「未承認薬」）
  - 試薬の転用

ほとんどの場合は、適応外だからと  
いって、危険なわけではない！

- 臨床現場は、科学的根拠に基づいて、薬物投与をしようとしています。
  - しかし、根拠が不十分なことも多くある。
- 海外で使われているのに、日本で使われていない薬や、試薬などを転用している薬もあります。
- この国で、治験・臨床試験が行われないと、最新の薬を使うことができません。また通常は保険診療の枠組みで使えません。

# 適応外使用の問題点

- 適応外使用そのものは医師にとって違法ではない
- しかしながら
  - 用法・用量・安全性・有効性などが、必ずしも十分に評価されていない。
  - 医師が、責任をとらないといけない
    - 訴えられたら、負ける可能性がある
  - 保険医療ではカバーされない可能性
  - 医薬品副作用被害救済制度の対象外となる可能性
  - 臨床試験の実施の際、臨床研究法上の特定臨床研究の対象となる（55年通知に則り審査上認められた場合、対象外としてはどうかという議論が行われている）
  - 医薬品情報システムに載らない
  - 剤形変更や院内調製による薬剤師の手間

- 傷病名の選択、症状詳記でかなり対応してはいるものの、
  - 適応外使用による病院の費用負担
  - 経済的負担とリスクの大きい個人輸入/ 研究費購入
  - 十分なエビデンスの無いままで使用されてしまう治療も！

# 不十分なエビデンスに基づいて、 診療行為を一般化すると、

- 比較試験による評価が困難になる（あるいは医師が困難であると信じ込む）
- 不十分なエビデンスのまま、全国で使われることになる
- 海外での標準治療と乖離することになる
  - 例：喘息治療のイソプロテレノール持続吸入（長年、5000例規模のケースシリーズの結果をもって臨床現場で使用され、2019年にようやく二重盲検比較試験結果を論文化）

日本の医師の臨床観察力は一流

経験・発見をエビデンスまで昇華させる努力が必要

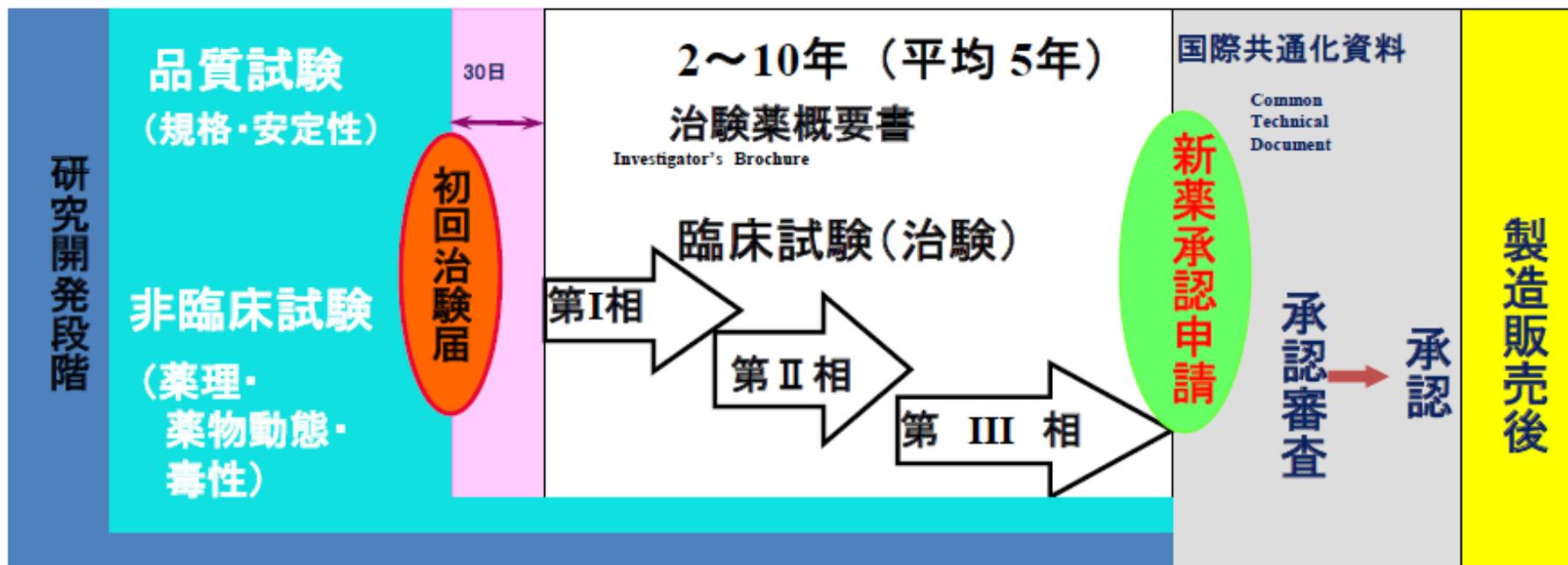
# 本日のお話

1. 開発の必要性と、適応外使用・未承認薬・未承認機器問題
2. 我が国で保険診療の中で治療できるようにするためには
  - a. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議と公知申請
  - b. 55年通知
  - c. 医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会
  - d. 臨床開発・治験の実施
3. 小児科領域で開発を考える際の留意点-実例を踏まえて-

# 医薬品の開発

創薬化合物320,832個

製造承認取得53個 (1/6,053)



化合物を  
選択

ヒトでの安全性・有  
効性と投与量を予  
測

効能・効果、  
用法・用量を決定

製造販売後臨床  
試験

# 新しい治療法候補を見出したら

究極の目標は、保険診療の中で使えること/エビデンスを確立すること。

そのための王道は、関連法規に則った開発

1. 非臨床試験（動物実験を含む）での有効性のあたりをつけ、かつ安全性を確認



2. 小児に投与するのであれば、さらに安全性を確認するための非臨床試験（動物実験を含む）が必要（幼弱動物試験など）



3. その上で対象年齢の小児での臨床試験が必要であろう。投与経路も重要。

とはいえ、そもそも小児科領域の治療の多くは、これまで治験・臨床試験が行われておらず適応外。古い薬の適応外使用をどう解決するかも重要！

# 日本の現状の中で、 保険診療で医薬品・医療機器を使えるようにする方策

薬事承認

1. (治験・臨床試験を実施し) 企業に承認申請してもらう
2. 厚生労働省の検討会を通して企業へ開発要請
  - ① 医薬品の場合：適応外あるいは未承認ですでに海外適応があれば「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を通して、企業に開発要請
    - a. 企業による治験の実施
    - b. 医師主導治験の実施
    - c. 公知申請
  - ② 医療機器の場合：「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」を通して、企業に開発要請
    - a. 企業による治験の実施
    - b. 医師主導治験の実施
    - c. 臨床試験結果などでの申請が可能なこともある

(薬事承認なし)  
保険償還

3. 再審査期間（新有効成分では8年）が終了した薬（市場に長くある薬）で現場ですでに用いられている医薬品については、55年通知を活用し、社会保険診療報酬支払基金 “審査情報提供検討委員会”での検討を経て、「審査上認める」として、保険償還を認めてもらう：保険で通してもらう。

# 本日のお話

1. 開発の必要性と、適応外使用・未承認薬・未承認機器問題
2. 我が国で保険診療の中で治療できるようにするためには。
  - a. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議と公知申請
  - b. 55年通知
  - c. 医療二一ズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会
  - d. 臨床開発・治験の実施
3. 小児科領域で開発を考える際の留意点-実例を踏まえて-

医療上必要な医薬品や適応(未承認薬等)を解消するため、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。未承認薬・適応外薬に係る要望を公募。募集期間は第Ⅰ回は2009年6月18日から8月17日まで、第Ⅱ回は2011年8月2日から9月30日まで、第Ⅲ回は随時募集で、第一期を2013年8月1日から12月27日まで、第二期を2014年6月30日まで、第三期を2014年12月31日まで、第四期を2015年6月30日までとしてとりまとめた。現在は第Ⅳ回として、随時募集で要望を募集中(2015年7月1日から2018年9月30日までをとりまとめた)。

## ○未承認薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認されていること。

## ○適応外薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認(一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されている場合を含む)されていること。

## ○未承認薬迅速実用化スキーム対象品目

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれの国でも未承認薬であるが、一定の要件を満たしていること。

次の(1)及び(2)の両方に該当し、「医療上の必要性が高い」

(1)適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合

- ア 生命の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

(2)医療上の有用性が次のいずれかの場合

<未承認薬、適応外薬>

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米等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

<未承認薬迅速実用化スキーム対象品目>

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

【学会、患者団体等】  
未承認薬・適応外薬に係る要望

- 重複をまとめると
- ・第Ⅰ回要望は374件
  - ・第Ⅱ回要望は290件
  - ・第Ⅲ回要望は168件
  - ・第Ⅳ回要望は 76件

【関連学会、製薬企業】  
要望に係る見解の提出

医療上の必要性を評価

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬  
検討会議

WG(分野ごと設置)

2019年1月末まで

企業に開発要請  
第Ⅰ回要望は165件  
第Ⅱ回要望は88件  
第Ⅲ回要望は51件  
第Ⅳ回要望は15件

開発企業を募集  
第Ⅰ回要望は20件  
第Ⅱ回要望は15件  
第Ⅲ回要望は5件  
第Ⅳ回要望は6件

【製薬企業】

承認申請に向けた開発の実施

【開発支援】

- ・希少疾病用医薬品指定等により開発支援
- ・公知申請への該当性の妥当性を確認
- ・承認申請のために実施が必要な試験の妥当性を確認

# 医療上の必要性の高い未承認薬適応外薬検討会議 ～医療上の必要性が高いとは～

## (1) 適応疾病の重篤性（重篤性あり）

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- 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

## (2) 医療上の有用性（有用性あり）

### <未承認薬・適応外薬>

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米等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

### <未承認薬迅速実用化スキーム対象品目>

- ア 既存の療法が国内に無い
- イ 国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法に比べて明らかに優れている

# 医療上の必要性の高い未承認薬・ 適応外薬検討会議

✓対象となるのは、以下のいずれか

1. 未承認薬、もしくは再審査期間が切れた適応外医薬品で、欧米6カ国のどこかで承認されている医薬品

営利目的でのご利用はご遠慮ください

2. 欧米6カ国で未承認だが、国内で医師主導治験や先進医療などの結果、有効性・安全性が見込まれる医薬品

✓疾患の重篤性、医療上の有用性（既存治療と比べた有用性）が高い医薬品のみが対象

✓学会、患者会、もしくは個人からの要望提出が必要

✓公知申請で行けないものは、企業治験もしくは医師主導治験の実施が必要⇒未承認薬の場合はほぼ100%治験

✓の実施が必要

営利目的でのご利用はご遠慮ください

# 公知申請とは

- 通称104号通知「適応外使用にかかる医療用医薬品の取り扱いについて」（平成11年2月1日 研4・医薬審104）による
- 以下のような条件に合致する場合、新たな治験の実施なく承認申請が可能な場合がある（あくまで再審査期間が終了している医薬品について）
  1. 海外既承認適応で、我が国での使用実績も相当あり、海外承認申請資料が入手可能
  2. 海外既承認適応で、我が国での使用実績も相当あり、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る得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える臨床試験の試験成績がある場合

再審査期間（新有効成分では8年）が終了し、海外で承認されていて、  
国内での使用実績が相当ある or  
国内で、臨床研究法に則った試験など質の高い臨床試験結果が必要！

# 本日のお話

1. 開発の必要性と、適応外使用・未承認薬・未承認機器問題
2. 我が国で保険診療の中で治療できるようにするためには
  - a. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議と公知申請
  - b. 55年通知
  - c. 医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会
  - d. 臨床開発・治験の実施
3. 周産期領域で開発を考える際の留意点 -実例を踏まえて-

# 55年通知：薬事承認なしで薬を使う方法 保険償還だけでよければ

2012年11月、**再審査期間（新有効成分では8年）を終了した薬剤**については、日本医学会加盟の学会の診療ガイドライン（Minds GL作成の手引きに沿った）に使用に関する記載ある場合等、社会保険診療報酬支払い基金での査定はされない流れができた。さらに2016年からは、海外ガイドライン、教科書、文献も検討対象になった。

「審査上認められる」場合は副作用被害救済制度の対象になるとの公式な記載はないが、実際的には救済制度の対象とされている。

# 適応外使用の保険適用について

## 適応外使用の基本的考え方

以下の点から、広く医療の中でより適切に使用されるためには、基本的には薬事承認・保険適用を目指すべき。

- 標準的な用法・用量、使用上の注意の内容の整備など重要な情報の検討
- 企業による体系的な安全性情報の収集・分析
- 副作用被害救済制度の救済対象

(※) 医薬品が適正に使用されたと考えられる場合には救済の対象となり得るが、給付決定に当たっては、個別事案ごとに、薬事・食品衛生審議会が判定。

## いわゆる「55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用の可否を判断(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

(※) 支払基金の支部間で取扱いに差異が生じないよう、審査情報として情報提供している医薬品もある。  
(平成19年9月:47品目、平成21年9月:33品目、現在、新たに検討中)

# 適応外使用に係る55年通知の対応(概念図)

審査支払機関での当該適用外使用について

① 55年通知の対象外

② レセプトに基づき  
個々の症例ごとに  
個別に判断

③ 専門的・医学的見地から判断され、広く適応外使用が認められている。

認められていない

・再審査期間未了  
・薬価基準非収載 など

認められている

審査情報として公表

# 社会保険診療報酬支払基金による 「審査情報提供」について

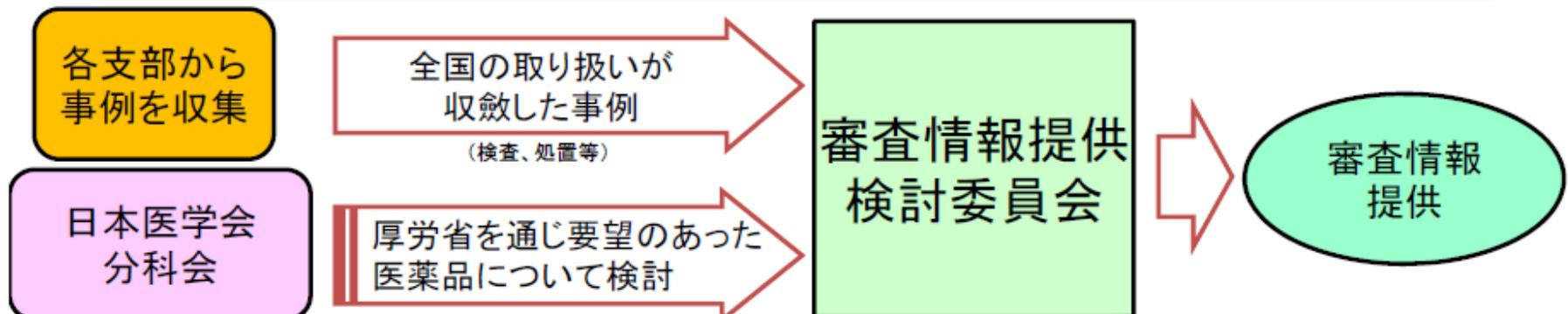
（「審査情報提供」について）

- 社会保険診療報酬支払基金では、審査に関する支部間差異を解消し、審査の透明性を高めるため、審査上の一般的取扱いの情報提供について検討を行う、「審査情報提供検討委員会」を平成16年7月に設置し、原則年2回開催している。
- 審査情報提供委員会では、各都道府県支部より、審査上の取扱いに差異が生じる事例について収集、検討を行い、全国の取扱いが収斂した事例について、医学的見解等の整理を行ったうえ、「審査情報提供」として、各支部や国、関係団体に情報提供するとともにHPに掲載している。

（<http://www.ssk.or.jp/shinsajoho/teikyojirei/index.html>）

（「55年通知」に基づく医薬品の取扱いについて）

- 平成19年から、保険局医療課の依頼により、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も検討することとし、これまで2回（平成19年47事例、平成21年33事例）情報提供を行っている。



# 社会保険診療報酬支払基金 “審査情報提供検討委員会”



組織概要

事業内容

診療報酬の審査

診療報酬の請求支払

統計情報

[トップページ](#) → [診療報酬の審査](#) → [審査情報提供事例](#) → [新規事例](#)

## 新規事例

[第20次審査情報提供事例（医科）（3事例）（PDF：176KB）](#)

[第15次審査情報提供事例（歯科）（1事例）（PDF：54KB）](#)

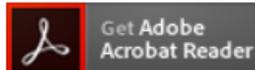
これまでの審査情報提供事例は、以下のリンクからご覧いただけます。

→ [医科](#)

→ [歯科](#)

→ [薬剤](#)

PDF形式のファイルを開くには、Adobe Acrobat Reader DC（旧Adobe Reader）が必要です。  
お持ちでない方は、Adobe社から無償でダウンロードできます。



[Adobe Acrobat Reader DCのダウンロードへ](#)

[↑ このページの上へ戻る](#)

### 審査情報提供事例

[新規事例](#)

[審査情報提供事例（医科）](#)

[審査情報提供事例（歯科）](#)

[審査情報提供事例（薬剤）](#)

### 利用者別メニュー

[医療機関・薬局の方](#)

[保険者の方](#)

[地方公共団体の方](#)

[一般の方](#)

# 事例：ジアゼパム(小児用)

- 平成19年9月21日新規
- 平成26年9月22日更新
- 使用例

原則として、「ジアゼパム」を「新生児痙攣、鎮静」に対し処方した場合、当該使用事例を審査上認める。

再審査期間が終了していて、ガイドライン等で認められている（希少疾病では教科書や論文記載も評価）適応外医薬品で、一般的に用いられている（多くの地域ですでに保険償還されている）医薬品は、55年通知を適用できる可能性がある。

# 本日のお話

1. 開発の必要性と、適応外使用・未承認薬・未承認機器問題
2. 我が国で保険診療の中で治療できるようにするためには。
  - a. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議と公知申請
  - b. 55年通知
  - c. 医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会
  - d. 臨床開発・治験の実施
3. 周産期領域で開発を考える際の留意点-実例を踏まえて-

# 医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討の進め方

医療ニーズの高い医療機器等の早期導入要望に関する**意見募集**※

【学会等】  
※平成18年から実施

選定基準に該当する医療機器等について学会等から要望に関する意見を募集。

医療上の必要性を評価

ワーキンググループ  
(診療科ごとに設置)

医療ニーズの高い医療機器等の  
早期導入に関する検討会

開発企業の**募集**

○検討会は、厚生労働省から定期的な報告を受けて、**早期の承認申請に向けて**、  
・早期導入に向けた**助言**(治験の必要性、学会がドラインの必要性等)  
・早期導入の可能性や妥当性に関する**意見**  
・市販後の**安全確保策に関する助言** 等を行う。  
○承認申請後についても、検討会は、審査等の進捗状況の報告を受け、**必要な助言**等を行う。

企業による**承認申請**

PMDAによる**優先審査等**

厚生労働大臣の**承認**

市販後の**安全確保策**

【選定基準】 以下のa)~c)のいずれの条件も満たす医療機器等とする。

- a) 学会等からの要望があるもの
- b) 欧米等において承認されているもの、又は一定の要件※を満たす欧米未承認医療機器

※以下の①~③のいずれかの要件を満たす欧米未承認医療機器

- ①優れた試験成績が論文等で公表されているもの
- ②医師主導治験を実施中または終了したもの
- ③先進医療Bで一定の実績があるもの

c) 医療上特に必要性が高いと認められるもの

- (1) 適応疾病の重篤性 (生命への影響の重大性(致命的)、病気の不可逆的な進行、日常生活への著しい影響等)
- (2) 医療上の有用性 (既存の治療法等がないこと、既存の治療法等に対する優位性・有用性等)

学会の協力等  
・市販後臨床試験等への協力  
・適正使用の確保  
(施設要件、研修等)

# 医療二一ズの高い医療機器等の早期導入 に関する検討会

- 医療機器についても「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」と類似の承認のための検討会がある。
- 欧米で承認されたもの、もしくは医師主導治験や先進医療Bなどの試験成績があるものが対象
- 疾患の重篤性、医療上の有用性が高いものののみ対象
- 医療二一ズが高いとされた場合、厚労省は開発企業を募集・企業に開発要請
  - 企業治験、もしくは医師主導治験の結果が必要
  - 質が高い臨床試験（先進医療Bなど）結果での承認も可能



# 本日のお話

1. 開発の必要性と、適応外使用・未承認薬・未承認機器問題
2. 我が国で保険診療の中で治療できるようにするためには。
  - a. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議と公知申請
  - b. 55年通知
  - c. 医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会
  - d. 治験の実施
3. 小児科領域で開発を考える際の留意点-実例を踏まえて-

# 臨床試験と治験

## • 臨床試験

- 被験者に対して**特定の介入（薬剤、手術処置など）**を行い、その介入が疾病の進行などに影響するか、従来療法の効果を向上させられるのか、他の治療法と比べ副作用の軽減が期待できるのか、などを調査する**前向き臨床研究**

## • 治験

- 薬機法上：医薬品の承認申請目的で実施する臨床試験
- 将来的に患者に医薬品が使えるようにするための試験
- スポンサーは一般的には製薬企業。最近では、医師主導治験として医師が主体となって行うケースも増えている。

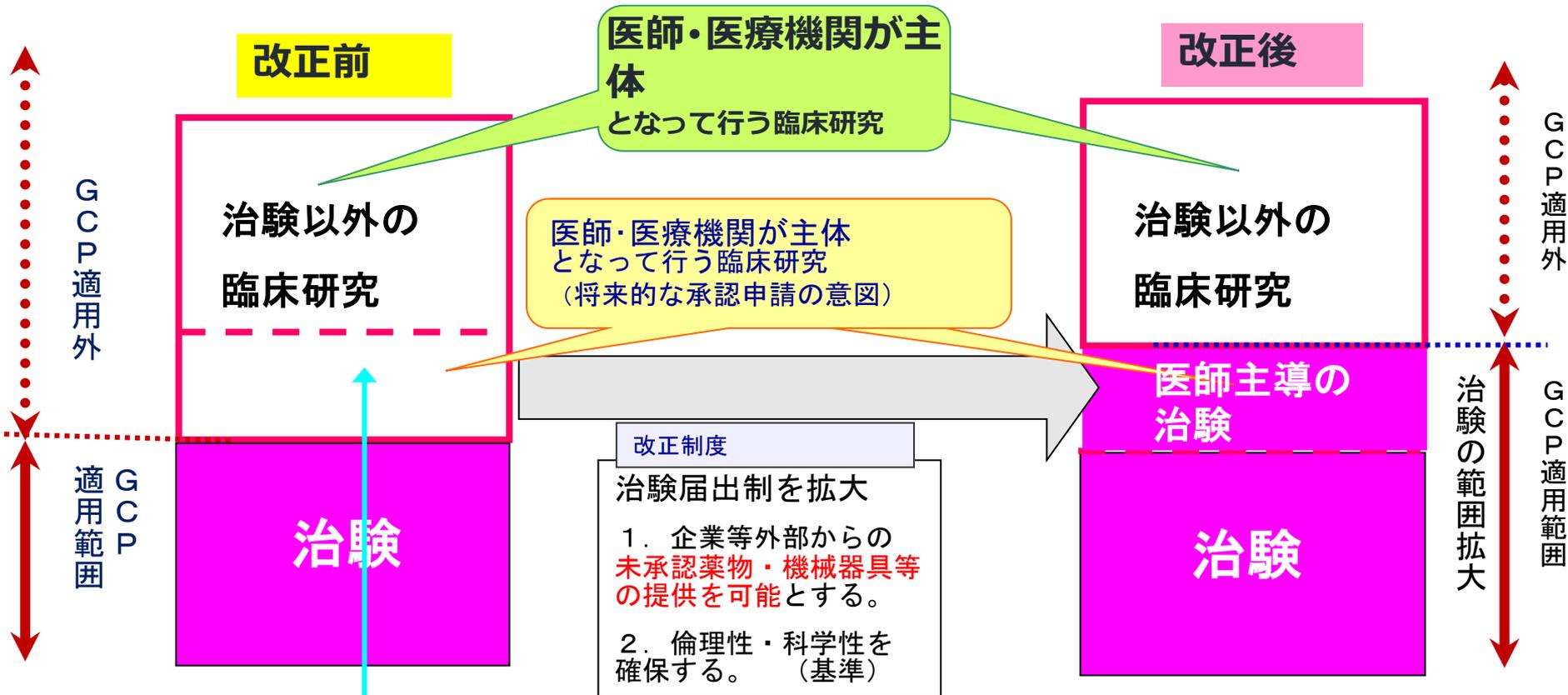
# 臨床試験は重要、しかし臨床試験をしただけでは、薬は承認されない

- 製薬企業が、承認申請をして、厚生労働省が承認しなくては、製薬企業は薬を販売することはできない。保険収載もされない。
- 承認申請に利用できるデータを創出するための王道は、1) 治験（企業治験或いは医師主導治験）、もしくは、2) 先進医療に指定されるような質の高い臨床試験の実施



- そのためには、**研究開始前から「開発ロードマップ」**を描いておかねばならない！

# 薬事法改正により医師主導治験が可能に (平成15年4月以降)



## 旧制度に関わる問題

1. 医師から外部への委託製造や企業からの未承認薬物・機械器具等の提供は不可。
2. 承認申請データとして使用できない。  
(現状では GCP等信頼性の問題)

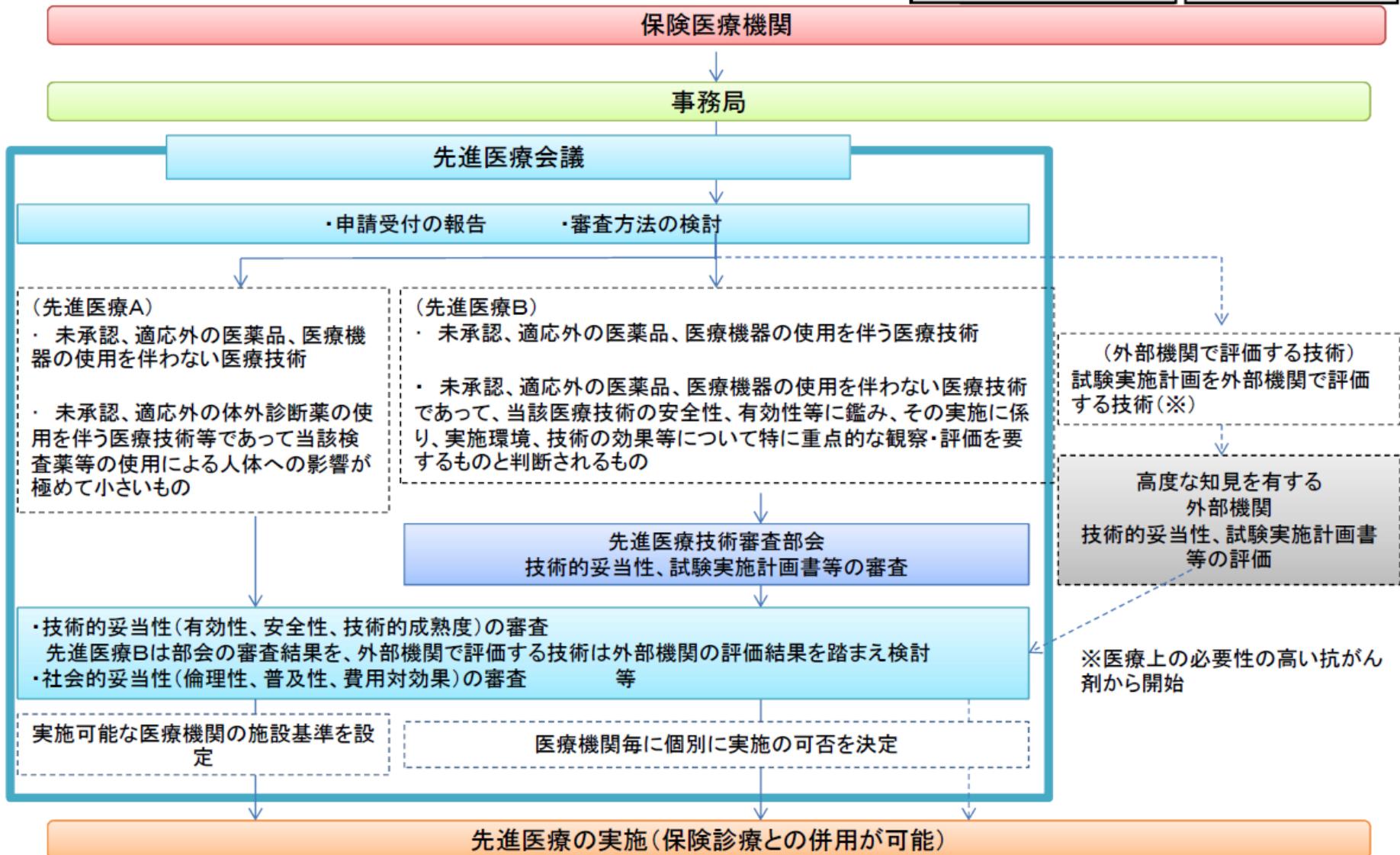
## 発展の可能性

- ・ゲノム情報に基づく新たな遺伝子治療、再生医療に用いる製品等を実用化につなげる可能性の向上
- ・安全性・倫理性を確保しつつ、患者に早い段階で提供可能。
- ・臨床研究データも申請資料として将来的に使用可能。

# 先進医療の申請から保険適用までの流れについて

中医協 総-2 参考②  
25.9.4

中医協 総-2-1  
24.7.18 (改)

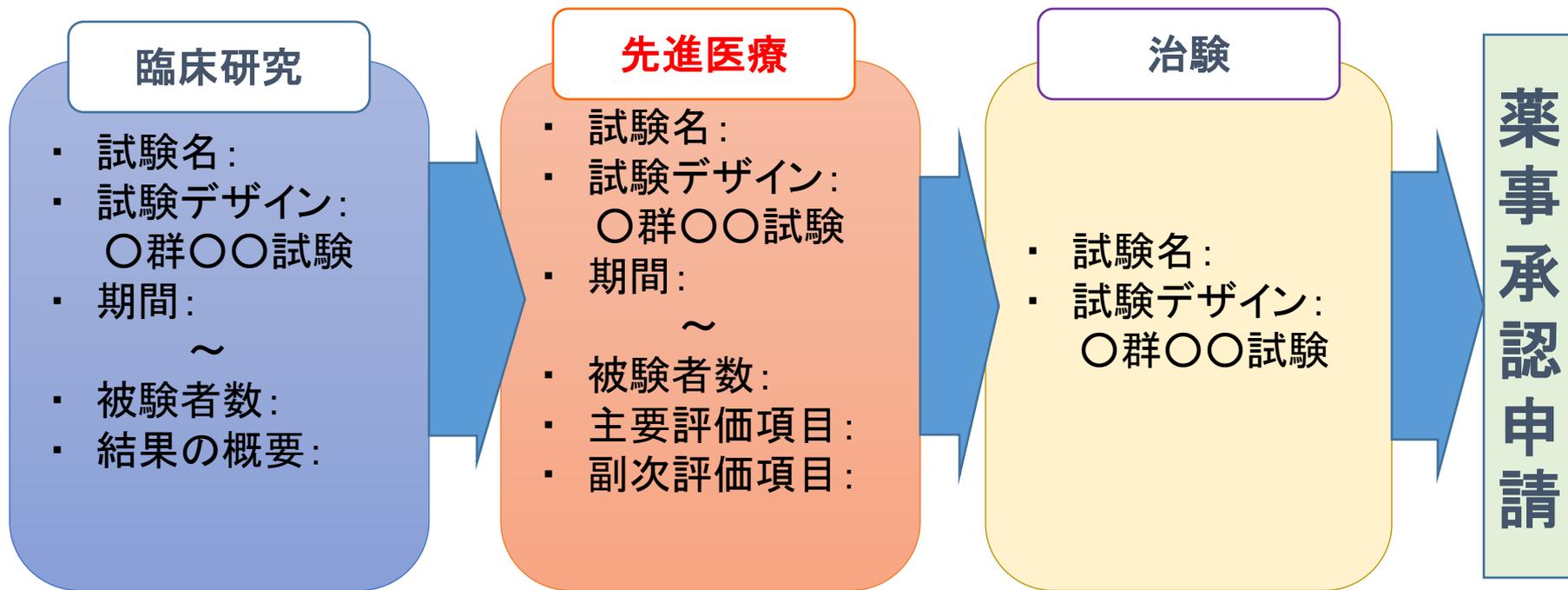


臨床試験結果を踏まえて何れは適応拡大や保険収載が必要 中央社会保険医療協議会 総会 (第248回) 議事次第 総2-参考2  
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000021162.pdf>

# 薬事承認申請までのロードマップ（先進⇒治験）

試験薬または試験機器：○○○○（製品名：○○○○）

先進医療での適応疾患：○○○○○○○○



当該先進医療における

選択基準：

除外基準：

予想される有害事象：

## 欧米での現状

薬事承認：米国（有・無） 欧州（有・無）

ガイドライン記載：（有・無）

→有りならば概要：

進行中の臨床試験（有・無）

→有りならば概要：

# 薬事承認申請までのロードマップ(迅速化スキーム)

試験薬または試験機器：〇〇〇〇 (製品名：〇〇〇〇)

先進医療での適応疾患：〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇

## 臨床研究

- ・ 試験名：
- ・ 試験デザイン：  
〇群〇〇試験
- ・ 期間：  
～
- ・ 被験者数：
- ・ 結果の概要：

## 先進医療

- ・ 試験名：
- ・ 試験デザイン：  
〇群〇〇試験
- ・ 期間：  
～
- ・ 被験者数：
- ・ 主要評価項目：
- ・ 副次評価項目：

学会  
要望

未承認薬検討会議または  
二次検討会での評価

企業へ開発要請

企業治験

薬事承認

当該先進医療における

選択基準：

除外基準：

予想される有害事象：

## 欧米での現状

薬事承認：米国(有・無) 欧州(有・無)

ガイドライン記載：(有・無)

→有りならば概要：

進行中の臨床試験(有・無)

→有りならば概要：

ロードマップを明確にし  
将来的な、承認を目指すのであれば、

臨床開発を念頭におき、  
臨床開発・臨床の専門家と  
早期から相談しておかねばなりません。

しかも、医薬品・医療機器評価という視点の下、  
(お互いの言語を理解した上での) 共通の認識を  
持っておく必要があります。

# 医薬品開発の歴史

- 紀元前2000年   メソポタミアの粘土板に世界最古のくすりの記録
- 紀元前 400年   ヒポクラテス  病気の原因を初めて科学的に研究
- 594年            聖徳太子（日）施薬院をつくり薬草を栽培
- 1590年           李時珍（中国）『本草綱目』：日本に大きな影響
- 1775年           ウィザリング（英）利尿剤ジギタリスを臨床試験  
- 実験薬理学の始まり -
- 1796年           ジェンナー（英）天然痘の治療法、種痘を確立
- 1803年           華岡青洲（日）全身麻酔薬・通仙散を開発、手術
- 1806年           セルチュルナー（独）アヘンからモルヒネを分離
- 1880年           パスツール（仏）狂犬病の予防ワクチンを開発

医薬品開発が本格化したのは19世紀末頃から  
臨床開発の歴史はまだ浅い！

# 副作用のない薬はない

## クロロマイセチン

乳児では、典型的には、成人通常量より高い100mg/kg/日以上を3-4日以上投与した新生児で、腹部膨満、嘔吐、皮膚蒼白、循環虚脱、呼吸停止等を起こす(灰色乳児症候群、grey baby syndrome)

- UGT 2B7が主な代謝酵素（新生児期に活性低い）
- 再生不良性貧血：クロマイ薬害裁判

## バルプロ酸による肝機能障害

- 0-2歳で、多剤併用の場合のリスクは1/500
- 年齢と共にリスクが下がる
- 年長者で単剤治療のリスクは1/37,000

# 「レンヌ事件」

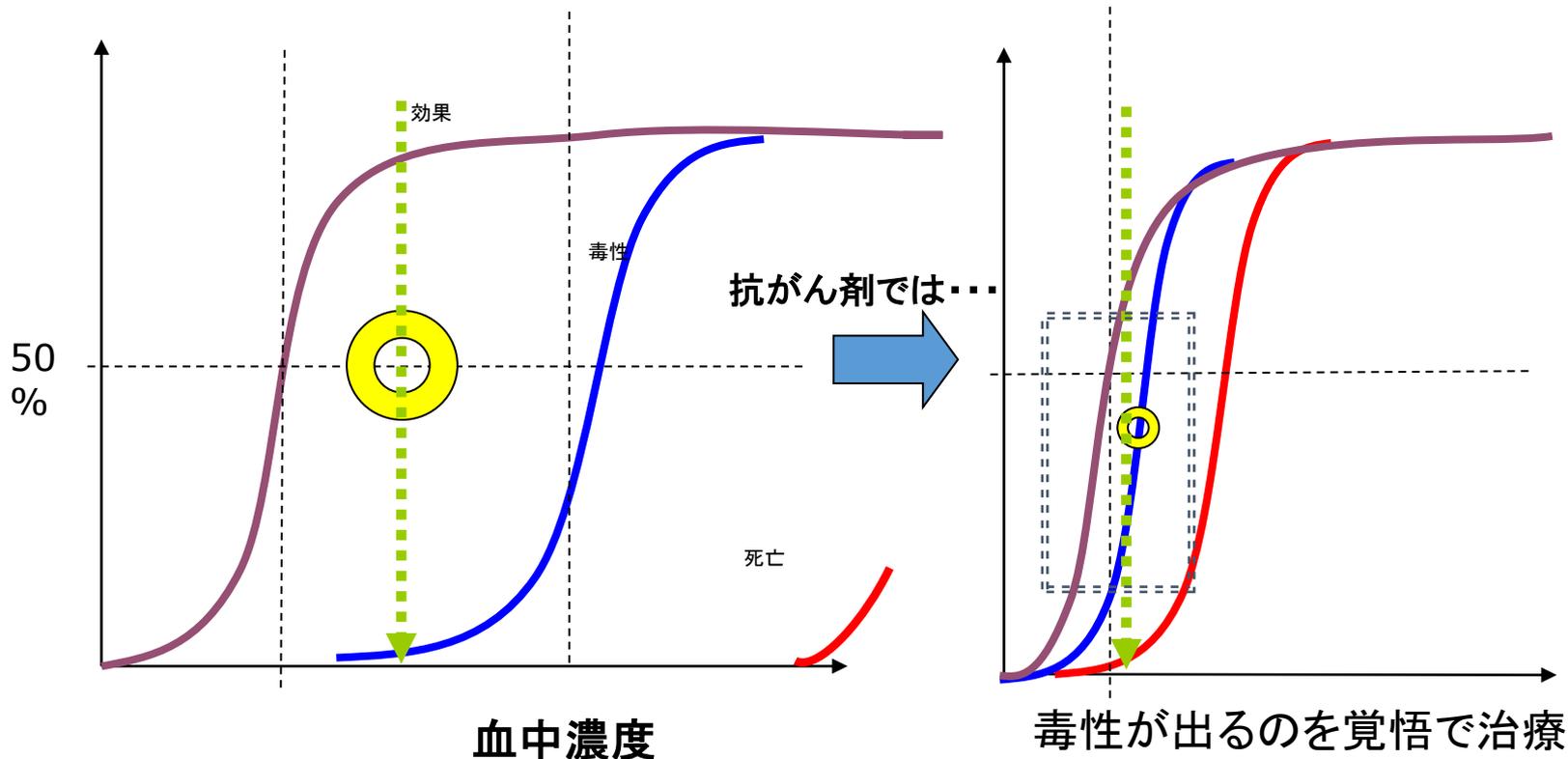
- 2016年1月に仏レンヌの病院で実施された「脂肪酸加水分解酵素阻害剤」のFirst in Human試験（健常成人）で、最高用量50 mgに増量したところ、被験者1名が脳卒中様症状を起こし死亡、5名に副作用、うち4名に後遺障害
  - 単回投与試験では問題となる有害事象なし
  - 反復投与試験で、2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mgと増量

医薬品・医療機器の使用・開発は、  
常にリスクとベネフィットを  
秤にかけて行わねばならない。

まだまだ経験の浅い、医薬品開発の歴史  
の中で、いかにより良い  
医薬品を開発していくか

# 効果・安全性を踏まえた投与量設定

効果・毒性・死亡の  
出現割合



# 何故、薬の選択・用量の検討が大切か？

実際の臨床でも、

- 適切な投与量・投与間隔・投与期間投与せねば、
  - 十分な効果を得ることはできない。
  - 副作用が出る可能性がある。
- この薬は効かないと、他剤の併用や違う薬を投与することがあるが、
  - 本当に、適切な薬を使っているか？
  - 適切な投与量・投与間隔で使っているか？

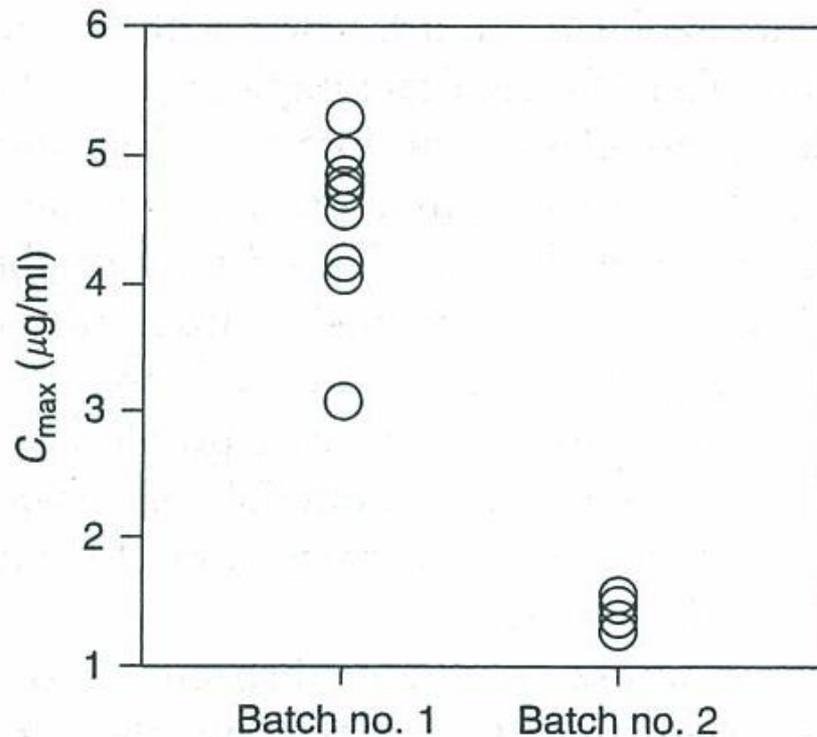
そもそも、実際の臨床で「効いている」とは  
どういうことなのか！

# 何故、薬の選択・用量が大切か？

## 臨床試験では、

- そもそも不適切な薬では、効果は得られない
- 投与量・投与間隔が不適切では、その薬の真の実力が評価できない
- 適切な投与量・投与間隔・投与経路が明確になっていないと、臨床応用ができない  
効果不足 あるいは 副作用出現
- 特に、治療域が狭い薬では、厳密な投与量・投与間隔の評価が不可欠

# 小児用の剤形が無ければつぶせばよい？ － 剤形変更の仕方でも吸収が変わることも－



米国のPhase II試験で実際にあった話です

*Clinical Pharmacol Ther* 81:483-494, 2007

# 治験・パイロット試験を開始する前に、

- 既存のエビデンスについての適正な評価と情報収集が必須。以下の議論も必要であろう。
  - 動物のデータがどこまでヒトに外挿できるか
  - 成人と小児、さらに新生児は同じなのか？どの時期で治療すべきか？
  - 評価指標をどうするべきか？
    - 新しく構築する場合にはそのバリデーションも必要
- 国際的な整合性も考慮すべき。

# 新薬では、ヒトでの治験を始める前に、非臨床でのPOCを求められることが一般的

- Proof of Concept (POC): 新薬等の有効性が実証（確定ではないが認められる）されること。
  - 薬理学的作用機序は明確か。
  - 実験モデルがある場合、実験モデルでの有効性は確立しているのか。
  - 動物での安全性は大丈夫か。
  - さらに小児に投与するためには、幼弱動物試験での評価を求められることが多い。
- ヒトでの用量の「あたり」はついているのか。
- 法令で規定されたさまざまな非臨床安全性試験も必要

# 非臨床安全性試験の実施状況の一例

安全性薬理試験 (コアバッテリー)	反復投与毒性試験に組み込んで評価予定。
暴露評価	下記試験を実施予定。 <ul style="list-style-type: none"><li>・ ##単回###投与時の薬物動態試験（信頼性基準）</li><li>・ トキシコキネティクス評価（反復投与毒性試験）</li></ul>
単回投与毒性試験	反復投与毒性試験に組み込んで評価予定。
反復投与毒性試験	下記試験を実施予定。 ##月1回###投与6カ月毒性試験及び4週間回復試験（安全性薬理試験を含む）（医薬品GLP）
免疫毒性試験	ICH S6(R1)ガイドラインに基づき、反復投与毒性試験において抗薬物抗体測定用のサンプルは採取しておき、抗薬物抗体の関与が疑われる毒性変化が認められた場合に抗体を測定予定。
生殖発生毒性試験	雄性ラットの授胎能に及ぼす影響は、静脈内投与による授胎能試験で評価済みのため、追加の試験は実施しない予定。
遺伝毒性試験	ICH S6(R1)ガイドラインに基づいて実施しない予定。
がん原性試験	ICH S6(R1)ガイドラインに基づいて実施しない予定。
局所刺激性試験	反復投与毒性試験に組み込んで評価予定。

PMDAに相談して、進める必要がある

# 臨床開発を念頭に置いたシーズ開発

- ① 科学的根拠を固めヒトへの応用を可能とするための基礎研究  
(非臨床試験)
- ② I, II 相試験の実施 もしくは 適応外使用の場合は、数例の使用経験の蓄積 (ケースシリーズ、パイロット研究)  
⇒ 用量設定や効果・副作用の値踏み  
小児の場合、一般的には、成人⇒年長小児⇒年少小児 (乳児) ⇒新生児、の順に評価を行う。成人での評価の終了後、いきなり新生児で評価することは極めて稀。
- ③ 本格的な臨床試験の実施  
医師主導治験 v s 先進医療

# 本日のお話

1. 開発の必要性と、適応外使用・未承認薬・未承認機器問題
2. 我が国で保険診療の中で治療できるようにするためには。
  - a. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議と公知申請
  - b. 55年通知
  - c. 医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会
  - d. 臨床開発・治験の実施
3. 小児科領域で開発を考える際の留意点 -実例を踏まえて-

実際の患者さんと  
実験動物の違い  
に留意する必要がある

# 医者「効きます」は、本当に効いているのか？

- 医者の診断は、単一の評価指標や、複数の評価指標の足し算、に基づいているのではない。
  - 将来的には、複数の評価指標の複雑な関数で表されるようになると思います。
- 数値化や、有効の定義化が出来ないと、効果の評価が難しい
- 2-3人の患者で効いたとはいえ、100人の患者さんにも効くのか？
- そもそも、医師の言う「効いた」は、薬事承認に値するだけの効果なのか？第三者が見ても効いているのか？
- 統計学的な有意差がつけば、論文にはなるが、本当に日本中の医師が使おうと思うほどの効果の差なのか？
- ゴッドハンドを持つ先生がやれば効くが、日本全国で、多くの医師が使っても果たして同じように効くだろうか？
  - 疾患管理の習熟度のばらつきの影響
  - 患者の重症度や受診時期の違い
  - 他の併用療法の違い                      など

# 希少疾病における疫学（自然歴）データの重要性

- 症例数が少ないため、それぞれの先生が診ている症例が数例ずつしかない。
    - 長期的なデータが統計的に取られていない⇒ともすると主観的。
    - 症例の病型にばらつきが大きいと、数例ごとの経験では、疾患の全体像が見えない。
  - レジストリーがあり自然歴が長期的に評価されていれば、
    - どのような症状・所見がどのように変化するのか、そのばらつきがどの程度か、が推測できる。
    - どのような症例を選べばよいかにより明確になる。
    - ハードエンドポイントと、サロゲートエンドポイントの候補の決定ができる。
    - 場合によっては、外部対照とすることも可能。
- 現状の疫学調査データの多くは、疾病登録・アカデミアの研究などを目標
- としており、医薬品開発のための評価指標は必ずしも数値化して取られていない！

# 重症難病では、このようなことも、

- MELASは脳卒中様の発作をおこし、重症発作を起こすと、寝たきりになったり、死亡したりします。
- 脳卒中様発作の予防のための臨床試験を実施しました。
- 先生方は、改善していると感じる症例も多いのに脳卒中様発作のスコアの改善が見られませんでした。
  
- 学年が上がったのでストレスで発作が増えてしまったようです。
- 冬には寒冷の影響で、発作が増えるんです。
- 調子が良くなって活動するようになったので、スコアに変化が出ませんでした。
  - 調子が良くなって、パチンコを頻繁にするようになったんです（視覚症状等の悪化をきたす）。
  - 調子が良くなったのでうれしくて、家族で温泉に行ったら、そこで大発作を起こしてしまいました。

臨床試験は、動物実験のようなコントロールは困難。  
このようなことが起きることも念頭に置いておかねばならない。

# Definition of stroke-like episodes

## 脳卒中様発作の定義

### Arginine Study

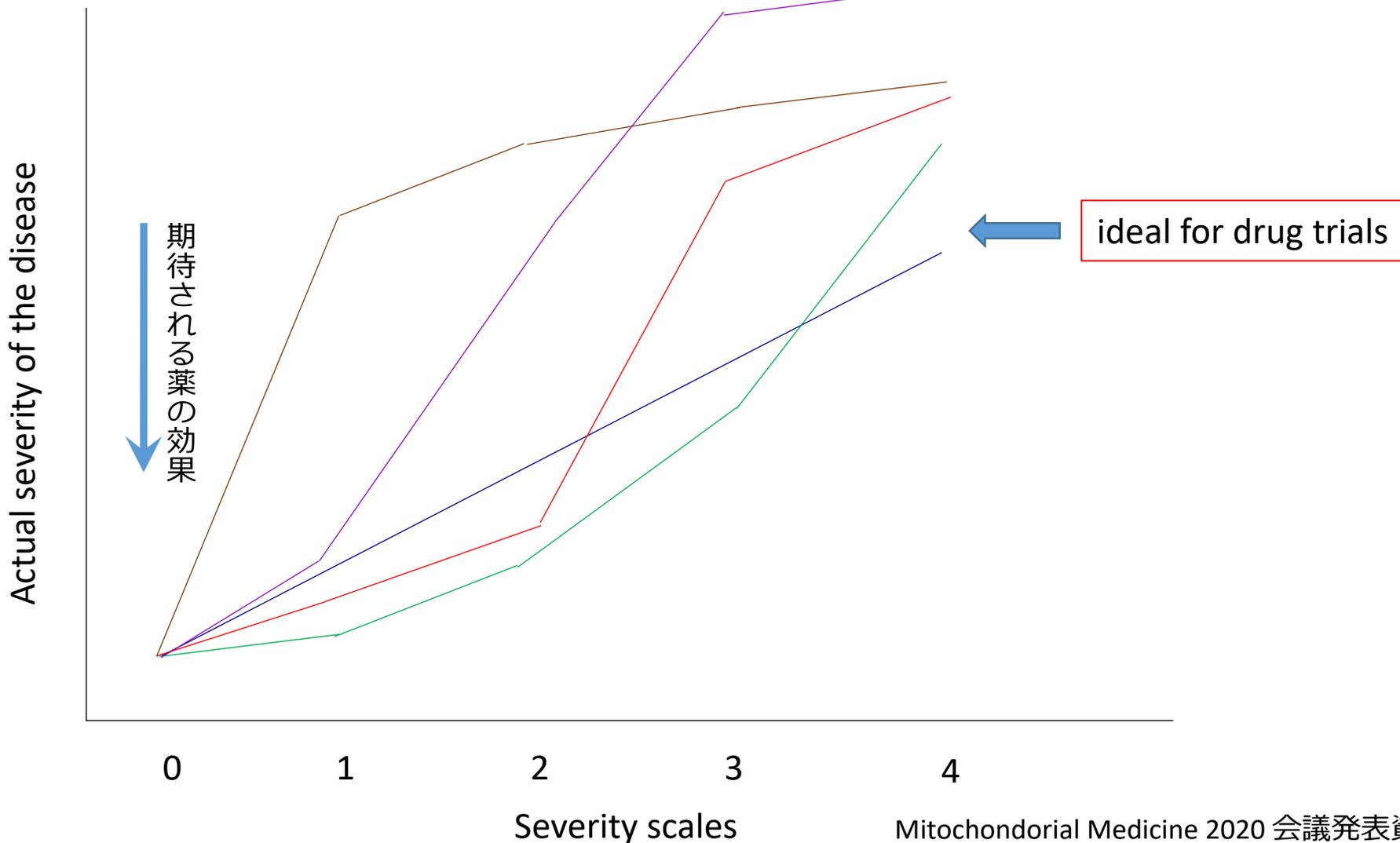
1. Paresis of the extremities
2. Headache
3. Visual disturbance (teichopsia and cortical blindness)
4. Nausea/vomiting
5. Seizures
6. Impaired consciousness

### Taurine Study

1. Hemiparesis or monoparesis
2. Cortical sensory deficit (extinction)
3. Cortical visual deficit
4. Aphasia
5. Apraxia
6. Agnosia

- Journal of Neurology 2018;265:2861–2874
- J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019;90:529–536

# スコアは医薬品評価に妥当か?



イノベーションに情熱を。  
ひとに思いやりを。



第一三共グループ  
バリュエーションレポート 2020

### スペシャルティ・メディシン

スペシャルティ・メディシン領域では、「有効な治療法がない、あるいは、既存の治療法では十分な効果が得られない疾患に苦しむ患者さんに対し、革新的な医薬品を提供する」という中長期ビジョンを掲げています。第一三共の強みであるサイエンス&テクノロジーを活かし、イノベーションを追求し、まずは希少疾患に強みを持つ世界クラスのイノベーターとなり、最終的にはスペシャルティ・メディシンにおける世界クラスのイノベーターになることを目標としています。

当社の持つさまざまなモダリティを多用し、単一遺伝子の変異等の希少疾患、あるいは中枢等IMNの重い疾患の治療薬の開発を行います。



※1 unmet medical needsの略  
※2 Z-DNA, C-Ethylene-bridged Nucleic Acidsの略。第一三共の特許技術を用いた。  
編者: 橋本 隆夫、編集: 橋本 隆夫、監修: 第一三共株式会社 創薬開発部

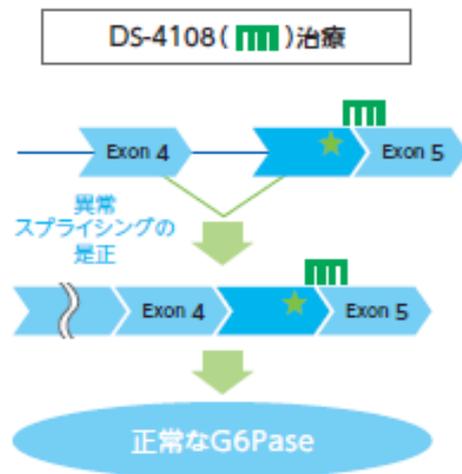
## 製薬企業の開発ポルトフォリオに合致すれば、共同研究を通して、臨床開発につながることも

- ✓ 特許は共同出願
- ✓ 企業は非臨床のPOC獲得、安全性評価、製剤検討を進める
- ✓ 早期から、自然歴調査や評価指標の検討などを、小児科専門家と企業の開発チームが連携して実施
- ✓ 2022年の治験開始に向けて、準備中

### DS-4108

DS-5141と同様のENA<sup>®</sup>技術を用いスプライシングを制御する核酸医薬であるDS-4108は、神戸学院大学、国立成育医療研究センター、広島大学との共同研究から創出され、特定の遺伝子変異に起因する糖原病Ia型治療薬として開発中です。糖原病Ia型は、糖産生酵素(グルコース-6-ホスファターゼ, G6Pase)の先天的な機能欠損により、空腹時低血糖や肝腫大等を呈する、有病率が10万人に1人の希少疾患です。本疾患には承認された薬物療法はなく、厳格な食事療法で管理しています。

このように、ENA<sup>®</sup>はDMD以外のプロジェクトにも展開しており、DXd-ADCプラットフォーム技術に次ぐ新たなプラットフォーム技術として期待しています。



ENA<sup>®</sup>オリゴヌクレオチドにより、異常スプライシングを是正し、正常なG6Paseの産生を誘導

# 新生児に対する治験・臨床試験の留意点

- 同意説明

出生後の急性期の治験・臨床試験（例：新生児けいれん）では、出生後に十分に保護者に説明する時間が取れないかもしれない。

- 2段階同意も一つの方法

- あらかじめ、出産前に事前に説明

- 出生後は、再度短い、ポイントを押さえた説明を行い、同意取得

- どの年齢までフォローするのか。

- 用法・用量は妥当か。

- 診断基準、評価基準は妥当か。

# INC AND THE NICU

The International Neonatal Consortium concentrates its efforts on those conditions most commonly encountered in neonatal intensive care units (NICUs), and on the prevention of preterm birth.



NEONATAL LUNG INJURY AND CIRCULATORY FAILURE

PERINATAL/NEONATAL INFECTIONS

NEONATAL ABSTINENCE SYNDROME (NAS)/  
NEONATAL OPIOID WITHDRAWAL SYNDROME (NOWS)

RETINOPATHY OF PREMATURITY (ROP)

NEONATAL GASTROINTESTINAL INJURY

NEONATAL BRAIN INJURY

DRUGS TO PREVENT PRETERM LABOR

HEMODYNAMIC ADAPTATION (HA)

***Accelerating the development of safe and effective therapies for neonates.***

# 有害事象グレーディング

成人・小児で用いられているCTCAEでは**身の回りの日常生活動作の制限等**、NICU患者に当てはまらないものが多く存在

**Table 1** Generic severity criteria of CTCAE, which are commonly used for adult and paediatric patients, but are not directly applicable to neonates

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Mild	Moderate	Severe	Life threatening	Death
Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Moderate; minimal, local or non-invasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental activities of daily living.	Severe or medically significant but not immediately life threatening; hospitalisation or prolongation of hospitalisation indicated; disabling; limiting self-care activities of daily living.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death related to AE.

## Original article



OPEN ACCESS

### Development of a neonatal adverse event severity scale through a Delphi consensus approach

Thomas Salaets,<sup>1</sup> Mark A Turner,<sup>2</sup> Mary Short,<sup>3</sup> Robert M Ward,<sup>4</sup> Isamu Hokuto,<sup>5</sup> Ronald L Ariagno,<sup>6</sup> Agnes Klein,<sup>7</sup> Sandra Beuaman,<sup>8</sup> Kelly Wade,<sup>9</sup> Merran Thomson,<sup>10</sup> Eve Roberts,<sup>11</sup> Judy Harrison,<sup>12</sup> Theresa Quinn,<sup>13</sup> Gerrit Baer,<sup>14</sup> Jonathan Davis,<sup>15,16</sup> Karel Allegaert,<sup>1,17</sup> On behalf of the International Neonatal Consortium

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317399>), for numbered affiliations see end of article.

Correspondence to: Dr Karel Allegaert, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam 3015, The Netherlands; [karel.allegaert@zkuivven.ac.be](mailto:karel.allegaert@zkuivven.ac.be)

Received 11 April 2019  
Revised 24 August 2019  
Accepted 3 September 2019

#### ABSTRACT

**Background** Assessment of the seriousness, expectedness and causality are necessary for any adverse event (AE) in a clinical trial. In addition, assessing AE severity helps determine the importance of the AE in the clinical setting. Standardisation of AE severity criteria could make safety information more reliable and comparable across trials. Although standardised AE severity scales have been developed in other research fields, they are not suitable for use in neonates. The development of an AE severity scale to facilitate the conduct and interpretation of neonatal clinical trials is therefore urgently needed.

**Methods** A stepwise consensus process was undertaken within the International Neonatal Consortium (INC) with input from all relevant stakeholders. The consensus process included several rounds of surveys (based on a Delphi approach), face-to-face meetings and a pilot validation.

**Results** Neonatal AE severity was classified by five grades (mild, moderate, severe, life threatening or death). AE severity in neonates was defined by the effect of the AE on age appropriate behaviour, basal physiological functions and care changes in response to the AE. Pilot validation of the generic criteria revealed  $\kappa=0.22$  and guided further refinement. This generic scale was applied to 35 typical and common neonatal AEs resulting in the INC neonatal AE severity scale (NAESS-V1.0), which is now publicly available.

**Discussion** The INC NAESS is an ongoing effort that will be continuously updated. Future perspectives include further validation and the development of a training module for users.

#### What is already known on this topic?

► Communication of safety data between study investigators, sponsors and regulators remains suboptimal because of diverse ways of collection, reporting and assessment of adverse event information. In several research fields, severity scales have been developed to standardise adverse event severity reporting; however, the existing scales are not applicable to neonates.

#### What this study adds?

► This study describes a consensus process that led to the development of standard severity criteria for neonatal adverse events. The use of this tool could improve the quality of drug and device safety evaluations and facilitate the conduct of neonatal clinical trials.

administration (causality) (figure 1).<sup>1,2</sup> A strict regulatory definition exists for 'seriousness'.<sup>2</sup> Although causality involves clinical judgement, algorithms have been developed to make this assessment in a neonatal population more objective and homogeneous.<sup>3,4</sup> Data Safety Monitoring Boards and sponsors review the investigator report of an AE and adjudicate whether the AE is expected based on known side effects (Reference Safety Information) and background complication rates.<sup>5</sup> Finally, assessing the severity of an AE enhances the

# Generic severity criteria of INC NAESS developed for use in neonates

**Table 2** Generic severity criteria of INC NAESS developed for use in neonates

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Mild	Moderate	Severe	Life threatening	Death
Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; <i>no change in baseline age-appropriate behaviour*</i> ; <i>no change in baseline care or monitoring indicated.</i>	Moderate; <i>resulting in minor changes of baseline age-appropriate behaviour*</i> ; <i>requiring minor changes in baseline care or monitoring.*†</i>	Severe; <i>resulting in major changes of baseline age-appropriate behaviour* or non-life-threatening changes in basal physiological processes‡; requiring major change in baseline care or monitoring.*‡</i>	Life threatening; <i>resulting in life-threatening changes in basal physiological processes‡; requiring urgent major change in baseline care.</i>	Death related to AE.

If the different factors of this scale result in conflicting severity grades, the highest grade should be reported. *Italics* indicate the differences with the adult generic severity criteria of CTCAE.

\*Age-appropriate behaviour refers to oral feeding behaviour, voluntary movements and activity, crying pattern, social interactions and perception of pain.

†Basal physiological processes refer to oxygenation, ventilation, tissue perfusion, metabolic stability and organ functioning.

‡Minor care changes constitute: brief, local, non-invasive or symptomatic treatments.

§Major care changes constitute: surgery, addition of long-term treatment, upscaling care level.

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Li T, et al. *Arch Dis Child* 2019;0:1–7. doi:10.1136/archdischild-2019-317399

# INCで作成した一般的有害事象の重症度分類

## INC NAESSの一般的有害事象重症度定義

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
軽症	中等症	重症	生命の危機	死亡
無症状、又は軽度の症状 経過観察のみ 日齢・月齢相当の行動*に変化無し ケアや観察に変更無し	日齢・月齢相当の行動*の軽度な変化 ケアや観察の軽度な変更***	日齢・月齢相当の行動*の大きな変化、または生命の危機には繋がらない生理学的変化** ケアや観察の大きな変更****	生命の危機に繋がる生理学的変化** 緊急的に主要なケアの変更が必要	有害事象による死亡
<p>*日齢・月齢相当の行動：経口摂取、体動、活気、泣き方、周囲への反応、痛みへの反応            **生理学的変化：酸素化、換気状態、循環状態、代謝機能、臓器機能            ***ケアの軽度な変更：短期的/局所的/非侵襲的/対症的治療            ****ケアの大きな変更：外科手術、長期的な治療の追加、ケアレベルの上昇</p>				
もし、観察項目中でGradingが異なる場合には最も高いGradeを選択する				

# 血圧の基準値決定に向けて、測定方法の標準化

THE JOURNAL OF PEDIATRICS • www.jpeds.com

ORIGINAL  
ARTICLES



## Method of Blood Pressure Measurement in Neonates and Infants: A Systematic Review and Analysis

Janis M. Dionne, MD<sup>1</sup>, Stephen A. Bremner, PhD<sup>2</sup>, Simin K. Baygani, MS<sup>3</sup>, Beau Batton, MD<sup>4</sup>, Ebru Ergenekon, MD<sup>5</sup>,  
Varsha Bhatt-Mehta, PharmD<sup>6</sup>, Eugene Dempsey, PhD<sup>7</sup>, Martin Kluckow, PhD<sup>8</sup>, Luana Pesco Koplowitz, MD, PhD<sup>9</sup>,  
Dina Apele-Freimane, MD<sup>10</sup>, Hiroko Iwami, MD<sup>11</sup>, Agnes Klein, MD<sup>12</sup>, Mark Turner, MD<sup>13</sup>, and Heike Rabe, MD<sup>14</sup>, on behalf of  
the International Neonatal Consortium<sup>15</sup>

**Objectives** To determine the recommended blood pressure (BP) measurement methods in neonates after systematically analyzing the literature regarding proper BP cuff size and measurement location and method.

**Study design** A literature search was conducted in MEDLINE, PubMed, Embase, Cochrane Library, and CINAHL from 1946 to 2017 on BP in neonates <3 months of age (PROSPERO ID CRD42018092886). Study data were extracted and analyzed with separate analysis of Bland-Altman studies comparing measurement methods.

**Results** Of 3587 nonduplicate publications identified, 34 were appropriate for inclusion in the analysis. Four studies evaluating BP cuff size support a recommendation for a cuff width to arm circumference ratio of approximately 0.5. Studies investigating measurement location identified the upper arm as the most accurate and least variable location for oscillometric BP measurement. Analysis of studies using Bland-Altman methods for comparison of intra-arterial to oscillometric BP measurement show that the 2 methods correlate best for mean arterial pressure, whereas systolic BP by the oscillometric method tends to overestimate intra-arterial systolic BP. Compared with intra-arterial methods, systolic BP, diastolic BP, and mean arterial pressure by oscillometric methods are less accurate and precise, especially in neonates with a mean arterial pressure <30 mm Hg.

**Conclusions** Proper BP measurement is critical in neonates with naturally lower BP and attention to BP cuff size, location, and method of measurement are essential. With decreasing use of intra-arterial catheters for long-term BP monitoring in neonates, further studies are urgently needed to validate and develop oscillometric methodology with enhanced accuracy. (*J Pediatr* 2020;221:23-31).

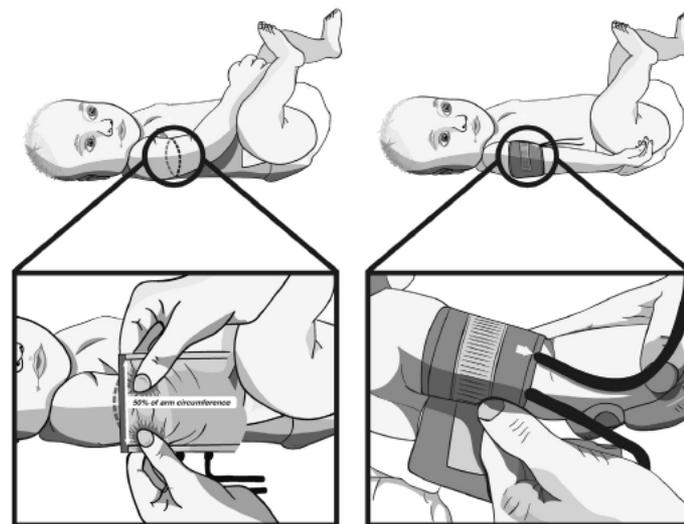
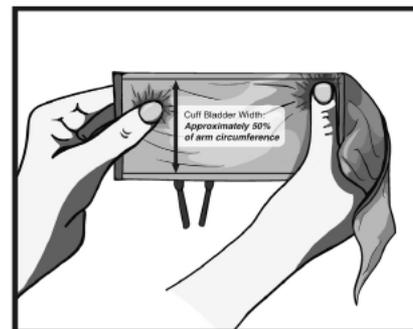


Figure 2. A method to determine the proper BP cuff size in neonates and infants. The cuff bladder width should be approximately 50% of the infant mid-arm circumference. Illustration by Robert Pintilie.

Journal.of.Pediatrics.Vol.221.June2020

# そもそも正常血圧が判っていないが、

新生児の低血圧：血圧が正常より低い状態。通常症状を認める。

Grade 1	軽度	一過性（60分未満）の無症候性低血圧 末梢循環への影響なし 介入不要
Grade 2	中等度	持続的（60分以上）な低血圧 末梢循環への影響なし 治療・処置の変更（輸液量の増量等）が必要
Grade 3	重度	末梢循環に影響を及ぼす持続的な低血圧 治療・処置の大幅な変更（血管作動薬、ハイ ドロコルチゾン等）が必要
Grade 4	生命の 危機	生命の危機（ショック、臓器不全等）に繋が る状態
Grade 5	死亡	死亡

[https://evs.nci.nih.gov/ftp1/Pediatric\\_Terminologies/INC/About.html](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/Pediatric_Terminologies/INC/About.html)

## 知財権確保の重要性

- ① 論文化するまえに、かならず特許申請を考慮すること
- ② 学会で発表しても、既知の事実になってしまい、特許は取れなくなる
- ③ ヒトにしゃべると、その人が先に簡単な実験をして、特許申請してしまうかもしれない。開発権をとられるかもしれない。
- ④ 共同研究者とは、守秘義務契約、論文化のルール等を決めておくこと

## 製造・製造法も重要

- ① 製剤調達法
- ② 剤型は？
- ③ 製造元は？
- ④ 治験薬            治験薬GMP 基準
- ⑤ 規格

# 楽しくなくては開発ではない！

- 新しい診断・治療上の発見をすることは、とても楽しいことです。患者さんが助かるかもしれないのです。
  - 是非、開発に興味を持ってください。
- 専門家の支援を受け、十分な準備をすることが、成功の秘訣です。
- よりよい小児医療のために、是非開発に参加いただくことを期待します。