

平成23年7月27日

がん対策推進協議会会長 門田 守人 殿

がん研究専門委員会委員長 野田 哲生 殿

小児がん専門委員会

小児がんに対しての臨床研究・治験の実態と問題について

背景

1. 小児がん（白血病、脳腫瘍、神経芽腫や肉腫を主とする固形腫瘍）は抗がん剤に極めて感受性の高い疾患であり、転移のある例でも50%前後の治癒率が得られます。また、再発例でも2nd. line、3rd. lineとして適応外使用（適応のある薬剤がないため）されている抗がん剤で、容易に数ヶ月、あるいは1年以上の生存期間の延長が得られています。このように小児がん領域において抗がん剤の果たす役割は極めて大きいものがあります。
2. 一方で従来の抗がん剤は副作用が強く、特に成長期にある小児では成長障害や不妊、二次がんなどの晩期合併症が大きな問題です。昨今、市販された新規抗がん剤や分子標的薬では古典的な抗がん剤に比べ、その有効性のみならず、このような合併症の点でも小児領域では多いに期待されます。
3. おもに経済的観点から企業治験がほとんど行われず、特に固形腫瘍領域では現在以上の治療成績の向上は望めない状況にあり、人道的に許容できないレベルに達しています。

問題点

1. 2004年以前は小児がんの適応を有する薬剤はわずか数種類でしたが、2004年の一括承認により、数種類の薬剤が承認されました。しかし、これは比較的多い疾患で日常臨床として使用されてきた薬剤の追認であり、この中で最も新しい薬剤でも1990年発売のものでした。これにより、first line治療の多くは適応を有する薬剤で実施可能となりましたが、再発後の2nd. line以降の薬剤は無いに等しい状況です。
2. 小児に適応のあるのは23成分に過ぎず、有効性の点から実際に使用可能なものは16成分です（別表）。固形腫瘍に限ると多くのがん種があるにもかかわらず、わずか8種類であり、すべて1960-1980年代に発売された古典的薬剤で極めて毒性の強いものばかりです。
3. 移植前処置用薬剤以外では、企業治験はほとんど行われておらず、比較的患者数の多

い急性白血病人に1種類実施されたのみ（白血病人でさらに1種類が進行中）です。さらに患者数の少ない固形腫瘍では収益が見込めず、費用をかけて治験を実施しようとする企業はありません。

4. 超希少疾患や新規に分類される疾患も多く、これらには適応を有する薬剤はありません。実地臨床では適応外使用が余儀なくされます。
5. 医師主導治験の制度がありますが、このように小児がん領域では多くの薬剤で治験を必要としている状況で、数名の医師の献身的な努力のみ（業務外の業務として）でも行えるものではありません。特に小児科は人員も少なく困難を極めます。高度医療の制度も当局との折衝など事務的作業が多く同様の問題があります。また、実地臨床でのニーズを満たすものでもありません。

検討いただきたい点

1. 企業治験の推進：欧米では企業治験を推進するための強制力のある法整備がなされています。インセンティブとして小児適応を取得した薬剤に対する特許期間の延長、また逆に dead line を守れなかった場合の再審査期間の短縮といったペナルティが設けられています。わが国でも何らかの強制力を有する方策が必要と考えます。
2. 公知申請の条件緩和：海外での承認のほか、海外での保険償還と一定のエビデンスでも申請できるとのことですが、小児領域では患者数の点で第 III 相試験の実施がほとんどのがん種で不可能です。希少疾患で要求されるエビデンスレベルについて配慮いただきたいと思います。
3. 適応外使用の制度化：コンパッションネートユースの制度化、55 年通知の弾力的運用など。
4. 医師主導治験および高度医療制度利用にあたっての支援体制の構築：がん研究センターなどに支援部門を設置し、当局との折衝や種々の事務的作業が効率的に実施できる恒常的な体制の構築が望まれます。
5. 臨床試験の支援体制：ICH-GCP 基準での実施にあたり、人員の少ない小児分野でも実施可能なように、臨床試験の実施に必要な支援体制整備をお願いしたい。
6. 前臨床研究の推進：新規薬剤（物質）について検討が必要ですが、研究業績となるものではないため、ほとんど実施されていないのが実情です。がん研究センターのような公的研究機関で業務として実施することを検討いただきたいと思います。

最後に

成人がん領域で問題となっているドラッグラグや希少がん種に対する薬剤など、小児領域

と共通する部分が多くあります。しかし、小児がん領域では特に問題は深刻でこれまでほとんど顧みられなかった感があります。今後、抗がん剤（オピオイドや支持療法薬も含む）の検討の中で、小児がん領域についてもその特性をご理解いただいた上で、対策をご検討いただきたく思います。

資料（国立がん研究センター小児腫瘍科 河本博 作成）

小児がんに対しての臨床研究・治験の実態と問題

国内の小児がんに対する治験と適応の現状

小児がん適応薬一覧

小児がんに対する臨床研究・治験の実態と問題

小児がんに対する治験の現状：

小児がんを対象にして実施された治験は GCP 以前・以後でイリノテカンの医師主導治験以外に存在しない。成人治験に数例小児例を登録し、薬物動態情報を補足する方法では、小児がんでも稀少な対象に対しての薬剤、ブスルファン注射用製剤とネララビンで行われている（実態は別に詳記した）。

小児がんに対する医師主導の臨床試験の現状：

小児がんには企業治験が実施されたことはない。そのため 1990 年代までは、同名の疾患が成人に存在する造血器腫瘍を除いて、抗がん剤を適応外使用して治療がなされていた。使用される薬剤も 1980 年代に開発された古い薬剤がほとんどで、小児がんが稀少疾患であることもあり、保険請求で査定されることもなかった。逆に、医師主導の初発時の標準治療検討（自主研究）も適応外薬を多数使用するが実施可能で、欧米の検討内容とも大きなレジメンの違いはなかった。

なお、保険請求は、「55 年通知」（1980 年 9 月 3 日付、厚生省保険局長通知（保発第 51 号））を根拠としてなされていたが、本来「公知」に等しい水準の薬剤の使用が想定されていて、事実、社会保険診療報酬支払基金が公表している適応外でも支払いを認めた薬剤のリストには小児がん薬剤は掲載されていないことから、制度的には全く担保されておらず、保険者好意によるものといわざるを得ない状況であった。

この状況は 2000 年代中頃に一変する。「抗がん剤併用療法に関する検討会」により、薬食審の迅速審査にて、2004 年にシスプラチン、カルボプラチン、アクチノマイシン D が、2005 年にイホスファミド（+メスナ）、ドキシソルビシンが承認された。これにより 2004 年当時の小児固形腫瘍の初発時標準薬のほとんどが承認され、適応外薬剤を初発治療で使用する必要はなくなった。また、少し先行して 2003 年に薬事法の改正から医師主導治験が可能となったため、再発薬や早期開発薬に対して、企業治験でなくても医師でも治験が進められることとなった。理論的には企業がかりに治験を実施しなくても、適応外使用をすることなく、医師自らの力で適応を拡大しながら治療開発することが可能となったことになった。

2004 年の ICMJE と BMJ の声明から現在ではほぼ義務化された臨床試験登録が開始され、2003 年に臨床研究に関する倫理指針（2004 年改正、2008 年改正）が策定されたことは、臨床試験の科学性・倫理性を問われるとともに、適応外使用の際には公的助成金のもと企業から薬剤提供をしてもらうなど、自主臨床試験での適応外薬使用は非常に難しくなり、日本からエビデンスを発信することは非常に難しくなった。

2005 年から、イリノテカンについては企業の協力も得られ、医師主導治験を実施しているが、試験設定では適応外使用は難しくても、実地臨床上は 1990 年代から変化なく現在も適応外使用が可能であるため、治験参加施設でもオンコピンとの併用療法として適応外で

使用するなどがみられ、症例登録は進まないことから十分な症例が得られず 2009 年に治験終了となっている。現在も申請には至っていない。

その後 2008 年 12 月に東京地裁の肝炎に対してのインターフェロン療法が混合診療とされることに対して違法との判決がえられたことから、2009 年 3 月には高度医療制度が医政局長通知（第 0331022 号）にて開始された。これには 2008 年より厚生労働科学研究として適応外薬のトポテカンを含む治療を申請しており、テモゾロミド、ビノレルビンを含む 2 剤併用レジメンも申請予定としている（トポテカン、テモゾロミド、ビノレルビン、いずれも 2004 年の米国腫瘍学会で FDA が小児適応を早急に考えるべき薬剤としてリストアップした薬剤）。ただし高度医療の場合、高度医療部分が自己負担となる。このため適応外使用できる事業や地方自治体による小児医療助成により医療費がかからない仕組みになっているため、企業からの無償提供もしくは研究費購入による補填がなければ試験登録が進まないことから、実際には企業が承認申請（公知申請）することがなければ、高度医療申請するメリットは全くない。企業もこれら薬剤は再審査期間が終了しており、小児がんのように罹患者も少ない疾患に承認申請するメリットはない。

医師主導治験の場合も、資金が多分に必要となることから、医師会が厚生労働省からの助成を受けて運営する治験推進研究事業の助成をうけることが前提となるが、薬剤提供者（製造販売元）が承認申請をすることを前提としての助成である。高度医療も現状では薬事承認までのロードマップが明確であることが要件であり、上記のように小児では高度医療部分を補填する企業協力が必須である。結果医師主導治験や高度医療が制度化されても小児がんにおいては企業の開発が前提となっており、2000 年半ば以降は分子標的薬剤の開発が中心となり殺細胞性薬に比して 10 倍以上の薬剤コストとなってからは、企業の臨床試験への薬剤提供も困難となっている。また分子標的薬剤の開発戦略も遺伝子・発現タンパクなどにより効果のある群に限定していく方向にあり、小児がんのように多疾患を含む（全ての疾患を含めても 2000 人／年程度しかない）集団すべてに開発することを企業が同意することはない。これらの状況から日本で薬剤開発をすることは非常に困難であり、欧米とは臨床使用薬剤と臨床研究の数には大きな違いが生じつつある。小児固形がんでも多い神経芽腫では既に初発時治療で数個の薬剤が使用できず、日本での標準治療実施は不可能となっており、長期生存割合で 10-15%劣る 10 年前の治療しか提供できない状況になっている。

欧米との違い：

小児がんが稀少であり、疾患も非常に多くのがん種を含み、市場性がないことは日本も欧米も同様である。ただ欧米では早期～後期まで治療開発がなされ、実地臨床も日本より多くの薬剤が保険下で使用できる状況にある。制度、助成、保険それぞれについて欧米と日本の状況の比較を下記の表にまとめた。

	日本	米国	欧州
E11 関連法律	通知のみ 強制力無し	the Best Paediatric Pharmaceuticals for Regulation Children Act (BPCA, 2007), and the Pediatric Research Equity Act (PREA, 2003). FDAAA(2007)で BPCA および PREA が reauthorize されている	(EU, 2007)
オーファン関連 制度とコンパッショ ネット・ユース	オーファン制度あ り。ただし稀少だけ でなく、致死性や標 準薬がないなどの要 件に加え、開発計画 の実現可能性が高い ことも必要	オーファン制度あり。要件は稀少疾患。 加えて、コンパッショネートユース制度あ り。ヨーロッパは compationate use、米国は patinet IND と treatment IND。	
研究助成と研究組織	通常の科学研究費や 財団資金のみ 大型資金も恒久的資 金もないため恒常的 な組織もない	EU から 2006 年以降 basic science に資金提供 (KidsCancerKinome project) が 2007 年以降は Pediatric Regulation により、EU の主要国すべて (1995 は UKCCSG と SFOP、 2001 に早期開発を行う ため各国主要施設が協 力) が参加する ITCC で 企業から PIP (pediatric investigation plan) を受 託	NCI が COG、PBTC、 NANT (cooperative group project)、 cancer center (cancer center project) に多大な助 成を提供 他に NCI 主導で早期 開発も実施。
臨床試験の法律関連	治験には GCP。自主 研究では法律はなく 倫理指針のみ。 ただし先進医療 (高 度医療制度) あり。	治験にも医師の自主 研究にも法律あり	共通の連邦法のみ

<p>保険制度</p>	<p>国民皆保険と保険会社による民間保険。原則として適応薬のみに償還することが対象の公的保険が中心であり、欧米のように補医療保険の一部として民間保険に加入はしていないため高度医療をカバーするために民間保険に加入している親はいない。</p>	<p>国によって異なるが、多くは公的保険。補完のため民間保険有り。公的保険も安全性が確保されていれば保険償還の対象となる。そのためEMAの薬剤情報に小児の安全性情報が記載されることが、臨床現場では適応になることに近い効果がある。分子標的薬剤なども同様</p>	<p>民間の保険のみだが、一定のエビデンスがあれば、適応がなくても保険償還される</p>
<p>薬価関連</p>	<p>2010年より新薬創出加算が加わり、稀少疾患開発はすすむとおもわれるが、小児開発のみに対する制度ではない。</p>	<p>PIPにdeadlineをもつこと、penaltyとして再審査期間短縮あり。</p>	<p>小児に特異的な薬価制度はない。パテント延長はBPCAとPREAで規定</p>
<p>治験関連</p>	<p>On site monitoringが前提。</p>	<p>Central monitoringで医師主導治験を実施</p>	<p>Central monitoringで医師主導の試験を治験と同様に実施</p>

日本が、欧米と比して異なるのは、小児薬剤開発に対して実施を強要する法律がないこと、多大な資金を恒常的に限られた組織に助成する仕組みがないこと、オーファン指定に要件が多いこと、コンパッションエートユースがないこと、欧米では適応がない薬剤でも安全性情報や適切な研究報告があれば保険償還されることにある。

早期試験を申請資料になる形で実施できる体制を政府が保証することが前提となっており、小児開発そのものに対する責任は欧米では、EU、米国当局がもっている。日本の場合は開発がないことの責任は研究者と企業にあり、医師主導治験が可能となるような助成もない。結果、日本から分子標的薬剤を用いた試験の報告がほぼないという状況になっている。上記の通り、現状では企業協力が必須だが、多くの企業は世界企業であり、本社意向と開発方針を優先するため、米国で早期開発がなされ、EUでPIPを消化することができれば、日本での早期開発をするということに関心のある企業はない。

分子標的薬剤も pII レベルのエビデンスがあれば、55 年通知を根拠として試験実施も可能かもしれないが、現実には 2010 年 7 月の中央社会保険医療協議会（中医協）でも対象となるのは「副作用の報告義務期間や再審査期間が終了して有効性や安全性が担保された医薬品」であることが再確認されているため、最低限成人の再審査期間が終了する 8 年は医師自主研究もできない。

小児がんに従事する医師の早期開発の必要性に対しての認識が乏しいことも否めないが、日本で欧米と同程度の小児がん医療を維持するためには、恒久的な予算と恒久的な組織が必要で、政府が積極的に小児薬剤開発推進を担保するような仕組みが必要と考える。

まとめ

2004 年の一括承認により、多くの薬剤が承認されたが、この中で最も新しい薬剤でも 1985 年発売のものであり、比較的多い疾患で日常臨床として使用されてきた薬剤の追認であった。これにより、first line 治療の多くは実施可能となったが、再発後の 2nd. line の薬剤は無いに等しい。

超希少疾患や新規に分類される疾患があり、これらには適応のある薬剤はない。現在の枠組みのみでは臨床現場でのニーズに迅速に対応することは困難で 55 年通知の柔軟な適用など新たな枠組みが必要である。

わが国では小児用薬剤の治験が企業の自主性に任されている結果、ほとんどが経済的メリットのない薬剤である小児用抗がん剤の治験は皆無に近い。企業に対する一定の強制力が必要。

医師主導治験の制度があるが、成人と異なって企業治験がほとんど行われない小児領域では、膨大な種類の薬剤の治験を行わなければならない。数名の臨床医の個人的な努力（しかも本来の業務外）のみで到底行えるものではない。医師主導治験の支援体制（関係当局との交渉、書類作成、経費補助など）の構築が必要である。

小児がんにおける抗がん剤の意味合いは成人がんと比較にならないほど大きい。なぜなら抗がん剤の効果が大きく、2nd. line、3rd. line として適応外使用（適応のある薬剤がないため）されている抗がん剤で、容易に数ヶ月、あるいは 1 年以上の生存期間の延長が得られている。

国内の小児がんに対する治験と適応の現状

・小児がん治療薬剤の治験（添付文書情報を資料としたもの、（）は計画中）

(剤型単位)	小児がん全体	造血器腫瘍 (移植前処置薬を含む)	固形腫瘍(移植前処置薬を含む)	脳腫瘍
成人治験に小児例を数例含む治験数	2(1*)	2(1*) ブスルファン (注射) ネララビン	1(0) ブスルファン (注射)	0(0)
小児対象の治験数	1(1**)	0(1**)	1(0) イリノテカン 医師主導治験	0(0)
小児(腫瘍)に適応のある薬剤数 ()は用法・用量はないが「副作用の発現に特に注意し、慎重に投与する」もしくは「小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮する」と記載があり、「小児」に「安全性は確立していない」と記載がないものを含めた数	21(28***)	18(25)	12 (15) うち、7 が抗がん剤併用療法検討委員会による適応拡大。	4(5)
「小児」の「安全性は確立していない」と記載あるが、「副作用の発現に特に注意し、慎重に投与する」もしくは「小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮する」と記載がある薬剤数	15	12	0	4
上記のうち、添付文書中に小児の薬物動態や海外試験情報、安全性情報の記載がある薬剤数	4	2	0	2 テモゾロミド 2種

* clofarabine、 *L-asparaginase 製剤の erwinase。未承認薬リスト

*** 「小児」に「安全性は確立していない」とあるが、網膜芽腫、神経芽腫にも適応のあるエンドキサン錠（注射薬は「小児」の「安全性は確立していない」記述はない）は含めた。また、「成人・小児ともに」と用法記載があるが、「小児」の「安全性は確立していない」記載があるダカルバジン注射は含めた。

造血器腫瘍：

造血器腫瘍は、成人と同様の疾患名（急性白血病、悪性リンパ腫、etc）であることから、明らかな適応外使用とならず初発時標準治療が可能であるが、小児に対しての具体的な用法用量の記載があるものは限られ、メルファラン、ビンクリスチン、ブスルファン（注射）、ビンデシン、メソトレキセート、キロサイド（注射、大量）、ネララビン、ダウノルビシン、ブレオマイシンのみであり、この場合治療は成立しない。低出生体重児、新生児、幼児に適応のある薬剤はない。治験は2000年に入ってから行われたネララビンとブスルファン（注射）のみであり、成人治験の一部として小児例を含む形でおこなわれたのみである。

なお、リンパ腫に対してのイホスファミド、リツキサンの小児への適応拡大が予定されており、メソトレキセート（200mg 注）、ブスルファン散剤、メルカプトプリン、ペプロマイシン、L-アスパラギナーゼ、ビンブラスチンは白血病もしくは悪性リンパ腫に適応があり、用法・用量に「小児」の記載なく、「副作用の発現に」「注意し、慎重に投与」とあるものの一般に適応があるとして使用されている薬剤である。

現在は未承認薬リストにある clofarabine、erwinase の2剤が治験中もしくは治験計画中である。

固形腫瘍：

2004年に抗がん剤併用療法検討委員会（委員長 西條長宏先生）により、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、アクチノマイシンD、ドキシソルビシン、イホスファミドが、公知申請と同様の形により、小児固形腫瘍に一括して承認されたことにより、一時的に初発時標準治療は適応外使用なく実施することが可能となり、欧米との標準治療の違いも無くなった。2005年にはイリノテカンで医師主導治験が実施されたが、登録が進まなかったこと、少数例のためもあり単剤での奏効が示せなかったことから、申請に至っていない。

現在は欧米で、疾患特異的、特に神経芽腫に対しては神経芽腫特異的な薬剤開発がおこなわれていて、欧米でも安定した薬剤供給が困難となっている状況から、日本では薬剤を導入することは（輸入することもできないことから）標準治療実施も困難となっている。

脳腫瘍

最も薬剤開発が進んでいない領域である。欧米でも同様に標準薬、標準治療はないが、PBTCのような早期開発を行っている多施設組織が存在する。日本では全く治験はおこなわれていない。脳腫瘍では2004年の抗がん剤併用療法検討委員会で随芽腫について3剤が追加されたが、それまではACNU一剤のみが適応である。テモゾロミドについては米国試験で成人ほどの奏効が小児でみとめられないことから、日本で最も企業治験の可能性のあったテモゾロミドも治験は実施されていない。

※ 取り上げた品目:「効能または効果」に、芽菌、白血病、リンパ腫を含む抗がん剤製剤。
 ※ 一般名に*付きの製品は、ゾロあり。
 ※ 網掛けは固形薬に適用のある薬剤。

製剤名	備考	メーカー (発熱製薬販売)	一般名	発売年	効能または効果	用法及び用量 小児に対する記載	重要な基本的注意	小児等への投与	薬物動態	臨床成績
効能または効果に小児の記載あり										
1 プリプラチン注10mg/25mg/50mg		プリストル・マイヤーズ	シスプラチン*	1984年	小児悪性固形腫瘍(横紋筋腫、神経芽腫、肝芽腫その他の肝原発悪性腫瘍、膵芽腫等)	小児での記載あり	小児での記載あり	記載あり		
2 パラプラチン注射液50mg/150mg/450mg		プリストル・マイヤーズ	カルボプラチン*	1990年	小児悪性固形腫瘍(神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍、腎芽腫)	小児での記載あり	小児での記載あり	記載あり		
3 ペブシド注100mg		プリストル・マイヤーズ	エトポシド*	1987年	小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫) 再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)	小児での記載あり	小児での記載あり	低出生体重児、新生児での記載あり		
4 アドリアシン注用10/50		協和発酵キリン	ドキシソリン塩酸塩*	1975年	白血球、悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)	小児での記載あり	小児での記載あり	小児での記載あり。なお、低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。		
5 アルケラン特注用50mg	移植用薬剤	グラクソ・スミスクライン	メルファラン	2001年	下記疾患における造血幹細胞移植時の前処置 白血球、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、小児固形腫瘍	小児での記載あり	小児での記載あり	小児での記載あり。なお、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。	小児での記載あり	表あり(多数のため省略)
6 オンコピン注射用1mg		日本化薬	ビンクリスチン塩酸塩*	1990年代	小児悪性固形腫瘍(神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋腫、睾丸腫瘍、悪性リンパ腫、血管肉腫等)	小児での記載あり	小児での記載あり	記載あり		表あり(多数のため省略)
7 コスメゲン特注用0.5mg		MSD	アクチノマイシンD	1969年	悪性骨髄腫、悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)	小児での記載あり	小児での記載あり	特に記載なし		
8 ブスルフェクス点滴特注用50mg	移植用薬剤	協和発酵キリン	ブスルファン	2009年	1.同種造血幹細胞移植の前処置 2.ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽腫腫瘍における自家造血幹細胞移植の前処置 小児、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、以下略 悪性骨・軟部腫瘍、小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)	小児での記載あり	小児での記載あり	記載あり	小児での記載あり	表あり(多数のため省略)
9 注射用イホマイド1g		塩野義	イホスファミド	1985年	小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)	小児での記載あり	小児での記載あり	記載あり		
10 注射用フィルデシン1mg/3mg		塩野義	ピシデンシド塩酸塩*	1985年	小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)	記載なし	小児での記載あり	記載あり		
11 エンドキサン錠50mg	ほとんど使用されず	塩野義	シクロホスファミド水和物	1990年代?	悪性リンパ腫、悪性白血病、神経腫瘍(神経芽腫、網膜芽腫)、骨髄腫、睾丸腫瘍、絨毛性疾患、横紋筋腫	記載なし	小児での記載あり	小児での記載あり。なお、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。		
用法及び用量欄に「小児」の記載あり										
12 注射用メトトレキサート50mg		ファイザー/武田	メトトレキサート	1968年	急性白血病 慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病	小児での記載あり	小児での記載あり	低出生体重児、新生児、乳児(1歳未満)に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。	小児での記載あり	記載あり
13 注射用メトトレキサート5mg										
14 メトトレキサート錠2.5mg										
15 キロサイドN注400mg/キロサイドN注1g		日本新薬	シタラピン	1971年	シタラピン大量療法 急性白血病 悪性リンパ腫 急性白血病	小児での記載あり	小児での記載あり	記載なし		記載あり
16 キロサイド注										
17 アランジー特注用250mg		グラクソ・スミスクライン	ネララピン	2007年	再発又は難治性の下記疾患 1.細胞急性リンパ性白血病 2.細胞リンパ芽球性リンパ腫 急性白血病	小児での記載あり	小児での記載あり	低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない(低出生体重児、新生児に対しては使用経験がなく、乳児に対しては使用経験が少ない)。	小児での記載あり	記載あり
18 ダウマイシン特注用20mg		Meiji Seika ファルマ	ダウルピシド塩酸塩*	1970年代	急性白血病	小児での記載あり	小児での記載あり	記載なし		
19 ダカルバジン注用100	使用されず	協和発酵キリン	ダカルバジン	1986年	ホジキンリンパ腫	小児での記載あり	小児での記載あり	ホジキン(ホジキンリンパ腫)低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない 小児に投与する場合には、副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。	小児での記載あり	記載あり
20 プレオ注射用5mg/15mg/30mg	ほとんど使用されず	日本化薬	プレオマイシン塩酸塩*	1969年	悪性リンパ腫、神経腫瘍、胚細胞腫瘍	小児での記載あり	小児での記載あり	小児に投与する場合には、副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。	小児での記載あり	記載あり
21 注射用エンドキサン500mg		塩野義	シクロホスファミド水和物	1982年	悪性リンパ腫、急性白血病、神経腫瘍(神経芽腫、網膜芽腫)、骨髄腫、睾丸腫瘍、横紋筋腫 下記疾患における造血幹細胞移植の前処置	小児での記載あり	小児での記載あり	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。 (1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は	小児での記載あり	
「小児等への投与」欄もしくは「その他」欄に小児に対して「慎重投与」もしくは「小児及び生後可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること」と記載あり										
「小児に対して「安全性について確立していない」と記載なし										
22 メトトレキサート点滴特注用200mg		ファイザー/武田	メトトレキサート		肉腫(骨肉腫、軟部肉腫等) 急性白血病の中核神経系及び睾丸への浸潤に対する置換	記載なし	小児での記載あり	低出生体重児、新生児、乳児(1歳未満)に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。	小児での記載あり	記載あり
23 マブリン錠1%	使用されず	大塚薬品	ブスルファン	1957年	慢性骨髄性白血病	記載なし	小児での記載あり	記載なし		
24 ロイケリン錠10%		大塚薬品	メルカプトプリン水和物	1957年	急性白血病、慢性骨髄性白血病	記載なし	小児での記載あり	記載なし		
25 ペブレオ注射用5mg/10mg	使用されず	日本化薬	ペブロマイシン塩酸塩*	1981年	悪性リンパ腫	記載なし	小児での記載あり	小児に投与する場合には、副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。	小児での記載あり	記載あり
26 ロイナーゼ注用500g/1000g		協和発酵キリン	ニアスバラキナーゼ	1971年	急性白血病、悪性リンパ腫	記載なし	小児での記載あり	記載なし		
27 注射用サイリリン50mg/100mg	使用されず	田辺三菱	ラムステン	1987年	芽生菌、骨髄腫、悪性リンパ腫、慢性骨髄性白血病、真性多血症、不整性血小板増多症	記載なし	小児での記載あり	小児等に投与する場合には代謝系が未発達であるため、副作用があらわれやすいので、観察を十分に払い、慎重に投与すること。	小児での記載あり	
28 エグザール注射用10mg		日本化薬	ビンプラステン塩酸塩*	1968年	悪性リンパ腫、胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)、ランゲルハンス細胞組織球症	記載なし	小児での記載あり	小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。	小児での記載あり	
小児に対して「安全性について確立していない」と記載あり。小児の安全性情報の記載あり										
1 ファルモルピシンRTU注射液10mg/50mg		ファイザー	エドルピシド塩酸塩*	2000年頃?	急性白血病、悪性リンパ腫	記載なし	小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。【小児等への投与の項参照】	小児等に対する安全性は確立していない。なお、エドルピシド塩酸塩製剤(注射用剤)の使用成績調査(調査症例数5,427例)において、小児(15歳未満)での副作用発現率は0.04%(17/20例)であった。	小児での記載あり	
2 イダマイシン特注用5mg		ファイザー	イダルピシド塩酸塩*	2000年頃?	急性骨髄性白血病	記載なし	小児における投与量、安全性は確立されていないので、小児等に投与する場合には副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。【小児等への投与の項参照】	小児等に対する安全性は確立していない。なお、エドルピシド塩酸塩製剤(注射用剤)の使用成績調査(調査症例数1,243例)において、小児(15歳未満)での副作用発現率は0.05%(10/19例)であった。小児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないので、小児等に投与する場合には副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。	小児での記載あり	
3 テモダールカプセル20mg/100mg		MSD	テモゾロミド	2006年	悪性神経腫瘍	記載なし	小児及び生後可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における有効性及び安全性は確立していない。	小児での記載あり	
4 テモダール点滴特注用100mg		MSD	テモゾロミド	2010年	悪性神経腫瘍	記載なし	小児及び生後可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における有効性及び安全性は確立していない。	同上	
小児に対して「安全性について確立していない」と記載あり。小児の安全性情報の記載なし										
5 ペブシドカプセル25mg/50mg		プリストル・マイヤーズ	エトポシド	1994年	悪性リンパ腫	記載なし	小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。以下略	小児に対する安全性は確立していないので、投与する場合には副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。		
6 テラルピシド注射用10mg/20mg		Meiji Seika ファルマ	ピラルピシド	1985年頃	急性白血病、悪性リンパ腫	記載なし	小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。以下略	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。		
7 アクラソシン注射用20mg	使用されず	アスリス/ルンバ	アクラルピシド塩酸塩*	1981年	悪性リンパ腫、急性白血病	記載なし	小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。以下略	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。【使用経験が少ない。】		

8	サンラビン点滴静注用150mg/200mg/250mg	使用されず	旭化成ファーマ	エノシタピン	1982年頃	急性白血病	記載なし	小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないので、慎重に投与すること。		小児科領域の急性白血病に対しては、現時点では十分に評価しうるデータは得られていない。
9	ニドラン注射用25mg		第一三共	ニムスチン塩酸塩	1980年	脳腫瘍、悪性リンパ腫、慢性白血病	記載なし	小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に投与する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。		
10	ベサノイドカプセル 10mg		中外	トレチノイン	1995年	急性前骨髄球性白血病	記載なし	慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 25歳以下の患者、特に幼児、小児 低出生体重児、新生児、乳児	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。 幼児又は小児へ投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。		
11	マイトマイシン注射用10mg	使用されず	塩和発酵キリン	マイトマイシンC	1963年	慢性骨髄性白血病	記載なし	小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。以下略	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。		
12	塩酸プロカルバジンカプセル50mg		中外	プロカルバジン塩酸塩	1976年	悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、リンパ肉腫） 悪性黒色腫、神経腫瘍	記載なし	小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。以下略	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。		
13	スタラシドカプセル50/100		日本化薬	シタラピン オクホスファート水和物	1992年	骨髄異形成症候群	記載なし		低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないので、やむを得ず投与する場合は観察を十分に行い、慎重に投与すること。		
14	ベラゾリン錠粒400mg/ベラゾリン錠粒800mg	使用されず	企業工業	ソソゾキサン	1994年	悪性リンパ腫、成人T細胞白血病リンパ腫	記載なし	小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。やむを得ず投与する場合は、観察を十分に行い、慎重に投与すること。		
15	ハイドレアカプセル500mg	使用されず	ブリストル・マイヤーズ	ヒドロキシカルバミド	1992年	慢性骨髄性白血病	記載なし	小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用投量が少ない）。		

適応症のある薬剤のない疾患

脳腫瘍

非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍

原始神経外胚葉性成腫瘍（松果体芽腫など）

脈絡叢がん、など

悪性ラブドイド腫瘍、など

慢性骨髄性白血病

参考

適応症のあるオピオイド

モルヒネ（内服、注射剤）

MSコンチン

フェンタニル注射剤