

	<p>圧縮空気や酸素による吸入：重症の閉塞性肺疾患の患者では、気管支末梢に薬剤を到達させるために1:800から1:1000に希釈して、圧縮空気か圧縮酸素を用いて10-20分かけて吸入する。一日5回まで。</p> <p>IPPB：1:200液を2-2.5mlの水か生理食塩水で希釈して15-20分かけて吸入し、一日5回まで可。</p> <p>小児：気管支攣縮には1回量で1:200液0.25mlまで。</p> <p>持続吸入に関する記載無し</p> <p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容</p> <p>禁忌：イソプロテレンールまたは本剤成分に過敏性のあるもの、ジギタリス中毒による頻脈またはブロックのあるもの、緊急措置を必要とする心室性不整脈</p> <p>慎重投与：カテコールアミンに過敏性のあるもの、高血圧、心血管</p>												
	<p>系に異常のあるもの、糖尿病、甲状腺機能亢進症、不整脈の素因のあるもの、MAO阻害剤を使用中のもの、ハロタンなど強力な吸入麻酔は、カテコラミンの心筋への効果を強める。</p> <p>吸入で逆に気道抵抗が高まることもある</p>												
5. エビデンスのレベル													
Cochrane Review の評価	なし												
Cochrane Review の採用文献	なし												
5-1 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載													
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー												
小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002(資料3) 52ページ 55ページ	<p>●大発作に対する治療として、間欠的β2吸入、酸素投与、アミノフィリン持続静注、ステロイド薬静注を行っても反応が不良の患者に対してイソプロテレンールの低用量持続吸入療法を行う。</p> <p>●SpO2 95%以上になるように酸素濃度を調節しながら行う。</p>												
Global strategy for asthma management and prevention (revised 2002) 139ページ(資料4)	短時間作動型のβ2刺激薬は、急性発作に対しては持続吸入の方が短時間定時吸入より優れている。まず持続吸入を行い、その後、必要に応じて吸入を追加する方法が勧められる。(なお、ここで取り入れられている試験の対象薬はアルブテロールalbuterolである)												
5-2 エビデンスとして重要な論文名と記載内容													
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー												
対象とする年齢の小児のPKデータ	なし												
大澤 正彦、小田嶋 博、津田 恵次郎、梅野 英輔、西間 三肇 日本小児アレルギー学会誌 10(4) : 454-461, 1996 (資料5)	<p>9名の気管支喘息児に対し、急性発作時に、dl-isoproterenolを、同一用量、同一器具で高濃度短時間で吸入した場合と、低濃度長時間で吸入した場合における、肺機能と心拍数の変化を比較した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>高濃度短時間</th> <th>低濃度長時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肺機能</td> <td>吸入後素早く改善 60分で前値まで戻る</td> <td>時間と共に漸増</td> </tr> <tr> <td>%FEV1.0</td> <td></td> <td>30分後では高濃度短時間の5分に劣るが、60分で差無し</td> </tr> <tr> <td>心拍数</td> <td>終了時に増加</td> <td>変化無し</td> </tr> </tbody> </table> <p>低濃度の持続吸入は、間歇吸入に対し、速効性では劣るが、間歇期の肺機能の悪化がなく、その効果が維持できると言う長所が考えられた。しかし、通常の短時間の吸入で、気管支拡張効果がほとんど見られない場合、低濃度持続吸入は、肺機能を早期に大きく改善し難いと考えられた。</p>		高濃度短時間	低濃度長時間	肺機能	吸入後素早く改善 60分で前値まで戻る	時間と共に漸増	%FEV1.0		30分後では高濃度短時間の5分に劣るが、60分で差無し	心拍数	終了時に増加	変化無し
	高濃度短時間	低濃度長時間											
肺機能	吸入後素早く改善 60分で前値まで戻る	時間と共に漸増											
%FEV1.0		30分後では高濃度短時間の5分に劣るが、60分で差無し											
心拍数	終了時に増加	変化無し											
高増 哲也、栗原 和幸、五藤 和子、猪又 直子 アレルギー 47(6) : 573-581, 1998 (資料6)	<p>小児気管支喘息の重積発作に対するdl体イソプロテレンールの少量持続吸入療法の効果と副作用を検討した。</p> <p>生理的食塩水500mlに加えるdl体イソプロテレンール0.5%液の量が10ml以下であった23例を検討対象とした。Woodのクリニカルスコア：は23例中22例で著明</p>												

	に改善した。心拍数（/分）は持続吸入によって心拍数は上昇せず、むしろ時間経過とともに低下した。血清中 GOT, LDH, CPK, カリウムはいずれも低下傾向が見られた。2例で嘔気がみられたが、持続吸入前に既に嘔吐しており、1例で四肢の振戦がみられたが自然消失した。d1 体インプロテレンールの少量持続吸入療法は小児気管支喘息重積発作に対する治療法として普及することを期待する。	
岡野 里香、小野 厚、高本 聡、古本 浩美、河口 美典、藤井 肇 小児科臨床 49 (8):1811-1814, 1996 (資料7)	乳幼児気管支喘息重積発作に対し、22例のべ32回インプロテレンール持続吸入療法を施行。32回中30回有効、1回無効、1回悪化であった。副作用は特に認められなかった。今後乳幼児気管支喘息重積発作に対し、早期より試みられる治療法と考えられた。	
高増 哲也、柳川 進、栗原 和幸 アレルギー 47 (5):504-510, 1998 (資料8)	小児気管支喘息の重積発作に対する d1 体インプロテレンール大量持続吸入療法の効果と副作用を検討した。生理的食塩水 500ml に d1 体インプロテレンール 0.5% 液 50ml を加えて超音波ネブライザーで吸入した 34 例を検討対象とした。Wood のクリニカルスコアは 34 例中 32 例で著明に改善した。心拍数（/分）は開始後 3 時間までは開始時より有意に上昇していた。血清中 GOT, LDH, CPK, カリウムはいずれも上昇傾向が見られた。吸入後の CPK-MB 分画は 13 例中 2 例で異常高値を示した。11 例（32%）で嘔気、嘔吐、2 例で心室性期外収縮、1 例で心筋梗塞が見られ、1 例で心不全が疑われ、インプロテレンールの副作用の可能性も考えられた。d1 体インプロテレンールの大量持続吸入療法は有効であるが、安全性に問題があり、本来の適応である呼吸不全、あるいは呼吸不全が切迫した状態以外への応用には慎重でなければならない。	
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性	2000年の小児の喘息死の患者数は年間60名であり、先進国の中で低いとはいえない。また、重症喘息患者は13?14歳の年齢階級だけで10万に対し2.1である。重症の気管支喘息発作に対して、インプロテレンールの低用量持続静注法は極めて有用であり、この方法により人工呼吸管理が必要な状態まで至らないで患者の呼吸状態を改善することができる。気道過敏性の亢進した患者に対する、気管内挿管のリスクを考えると、患者にとっての有益性の高い治療法である。しかし現在ではアスブールは持続吸入の保険適応がなく、現場の医師の責任で使用されている。	
開発が行われなかった理由	該当せず	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ	その根拠	
適応外申請に則った申請	本来ならば randomized control study が必要であろうが、呼吸困難の強い患者を対象にしてのスタディは倫理的に不可能であると考えられる。従って、実際にこの治療法を必要とした患者に於いての安全性と有用性の報告をまとめることが重要と思われる。	
現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況

エピネフリン

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商品名）	一般名：エピネフリン 商品名：エピベン®注射液 0.15mg エピベン®注射液 0.3mg
b. 剤型	注射剤（自己注射用の注射針一体型のキット製剤）
c. 市販されている剤型で対応可能か	はい・ <input type="checkbox"/> いいえ 現在、本邦で承認されている自己注射が可能なエピネフリン製剤は“エピベン®注射液 0.3mg”のみであるが、承認されている用法・用量が“30kg 以上の成人”であり、体重 15kg 以上の小児を対象とした製剤は未承認である。
d. 対象年齢	エピベン®注射液 0.15mg：通常体重 15kg 以上 30 k g 未満の患者 （平均体重小児の 4 歳以上 9 歳未満） エピベン®注射液 0.3mg：通常体重 30kg 以上の患者 （平均体重小児の 9 歳以上）
e. 効能・効果、対象疾患	エピベン®注射液 0.15mg 及びエピベン®注射液 0.3mg に対する“蜂毒、食物、薬物等種々の原因に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療（アナフィラキシーの既往のある人またはアナフィラキシーを発現する危険性の高い人に限る）”の承認 成人と同一か： <input type="checkbox"/> はい・ <input type="checkbox"/> いいえ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：はい・ <input type="checkbox"/> いいえ（はいの場合は以下に記載）
f. 年間症例数の予測(5 万例を超えるか?)	エピベン®注射液 0.15mg の予測受処方者数：約 10,000 名 （内、本剤使用者数は 1% 以下） （仮定：体重から推定した対象小児人口（6 歳～9 歳児）×食物アレルギー罹患率 4%×アナフィラキシー発現率 5%） エピベン®注射液 0.3mg の予測受処方者数：約 15,000 名 （内、本剤使用者数は 1% 以下） （仮定：体重から推定した対象小児人口（10 歳～15 歳児）×食物アレルギー罹患率 4%×アナフィラキシー発現率 5%）
2. 国内外での成人および小児の開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	メルク株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 <input checked="" type="checkbox"/> 有/ <input type="checkbox"/> 無 承認年月日：2003 年 8 月 1 日 小児での承認 <input checked="" type="checkbox"/> 有/ <input type="checkbox"/> 無 承認年月日：未承認 開発状況(製剤追加の場合も含む) 2001 年 11 月にエピベン注射液 0.3mg とエピベン注射液 0.15mg の「蜂毒に起因するアナフィラキシーの補助治療」に対する承認申請が厚生労働省に提出された。 その後、承認審査中の 2002 年 8 月に日本アレルギー学会の認定医を対象として実施された「エピベン注射液の適応症に関するアンケート調査」により、既申請効能の“蜂毒”に加え“食物や薬物等に起因するアナフィラキシー”も適応症に加えることが支持されたため、申請会社は申請効能に“食物、薬物等”を追加した。前述の申請に対して厚生労働省は、2003 年 8 月 1 日にエピベン®注射液 0.3mg を「体重 30 k g 以上の成人」を対象とした【蜂毒に起因するアナフィラキシーの補助治療】としてのみ承認した。 同時に申請していた小児用製剤であるエピベン®注射液 0.15mg の“蜂毒、食物、薬物等に起因するアナフィラキシー”に対する承認、及びエピベン®注射液 0.3mg の“食物や薬物等に起因するアナフィラキシー”に対する適応については、審査中である。
c. 海外での開発・販売企業	製造：Meridian Medical Technologies 社(米国) 販売：Dey 社(米国)
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 <input checked="" type="checkbox"/> 有/ <input type="checkbox"/> 無 承認年月日：1987/12/22(米国) 小児での承認 <input checked="" type="checkbox"/> 有/ <input type="checkbox"/> 無 承認年月日：1987/12/22(米国) 海外で承認されている効能・効果は「アナフィラキシー反応の既往歴のある人における虫、食物、薬等によるアナフィラキシー反応の緊急治療」であり、「エピ

	<p>ベン】及び「エビベン ジュニア」(注：本邦では「エビベン注射液 0.15mg」で承認申請中)は、アナフィラキシー反応を起こした患者が緊急に自己投与するために開発され、米国やカナダで1980年から医師の処方に基づいて販売されている医薬品である。製剤はエビネフリンとして0.3mgが定量投与できる「エビベン」と、0.15mgが定量投与できる「エビベン ジュニア」の2種類が承認され販売されている。</p> <p>用法用量は「通常の成人の投与量は、0.3mg。小児への投与に対する適切な投与量は、患者の体重に基づき0.15mg又は0.30mgとする。体重に対して0.01mg/kgの用量が適切である。投与量0.15mgの「エビベン ジュニア」は、30kg未満の患者への投与が適切である。」とされている。</p> <p>「エビベン】及び「エビベン ジュニア」は、現在、欧米などの20カ国以上の国で承認され、発売されている。</p>
3.日本の添付文書の記載内容	
a.商品名	エビベン®注射液 0.3mg
b.効能・効果、対象疾患	<p>蜂毒に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療(アナフィラキシーの既往のある人またはアナフィラキシーを発現する危険性の高い人に限る)</p> <p><b>【効能・効果に関連する使用上の注意】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 患者によりアナフィラキシーの前駆症状は異なることがあるので、本剤を患者に交付する際には、必ず過去のアナフィラキシー発現の有無、アナフィラキシー発現時の症状等を聴取し、本剤の注射時期に関して患者に適切な指導を行うこと。</li> <li>2. 本剤を処方するにあたっては、アナフィラキシーの既往歴、対象者の生活環境等について十分な問診等を実施し、複数回の診療を経てから、本剤の必要性について慎重に判断すること。</li> </ol>
c.用法・用量	<p>エビネフリンとして、通常体重30kg以上の成人に0.3mgを筋肉内注射する。</p> <p><b>【用法・用量に関連する使用上の注意】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤は投与量を安定化するため、1管中2mLの薬液が封入されているが、投与されるのは約0.3mLであり、注射後にも約1.7mLの薬液が注射器内に残るように設計されていることから、残液の量をみて投与しなかったと誤解するおそれがあるので注意すること。</li> <li>2. 本剤には安全キャップが装着されており、安全キャップを外すと、予期せぬときに作動するおそれがあるので、本剤の注射を必要とする時まで、絶対に安全キャップを外さないこと。なお、安全キャップに貼付されている封は一度はがすと再貼付できないので、注意すること。</li> <li>3. 本剤は一度注射すると、再度注射しても薬液が放出しない仕組みとなっているので、同一の製剤を用いて二度注射しないこと。</li> <li>4. 本剤は臀部からの注射を避け、大腿部の前外側から注射すること。また、緊急時には衣服の上からでも注射可能である。</li> <li>5. 本剤の誤注射を防止するため、指または手等を黒い先端にあてないよう注意すること。なお、もし指または手等に誤って本剤を注射した場合には、直ちに医療機関を受診して、適切な処置を受けるよう指導すること。</li> <li>6. 本剤を患者に交付する際には、上記事項について患者に対して十分指導すること。</li> </ol>
d.使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	<p><b>【警告】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤を患者に交付する際には、必ずインフォームドコンセントを実施し、本剤交付前に自らが適切に自己注射できるよう、本剤の保管方法、使用方法、使用時に発現する可能性のある副作用等を患者に対して指導し、患者が理解したことを確認した上で交付すること。[本剤を誤った方法で使用すると手指等への誤注射等の重大な事故につながるおそれがある。]</li> </ol> <p>本剤を患者に交付する際には、患者に対して、本剤に関する患者向けの説明文書等を熟読し、また、本剤の練習用エビペントレーナーを用い、日頃から本剤の使用方法について訓練しておくよう指導すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. 本剤は、アナフィラキシー発現時の緊急補助的治療として使用するものであるため、本剤を患者に交付する際には、医療機関での治療に代わり得るものではなく、本剤使用後は必ず医療機関を受診し、適切な治療を受けるよう指導すること。</li> </ol>

<p>d.使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容（つづき）</p>	<p>3. 本剤が大量投与または不慮に静脈内に投与された場合には、急激な血圧上昇により、脳出血を起こす場合があるので、静脈内に投与しないこと。また、患者に対しても投与部位についての適切な指導を行うこと。</p> <p><b>【禁忌】</b></p> <p>1. 次の薬剤を投与中の患者</p> <p>1) ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬</p> <p>2) ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、<math>\alpha</math>遮断薬</p> <p><b>【原則禁忌】</b>（次の患者には投与しないことを原則とするが、ショック等生命の危機に直面しており、緊急時に用いる場合にはこの限りではない。）</p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 交感神経作動薬に対し過敏な反応を示す患者</p> <p>3. 動脈硬化症の患者、4. 甲状腺機能亢進症の患者</p> <p>5. 糖尿病の患者、6. 心室性頻拍等の重症不整脈のある患者</p> <p>7. 精神神経症の患者、8. コカイン中毒の患者</p> <p>9. 体重30kg未満の患者</p> <p><b>【慎重投与】</b></p> <p>1. 高血圧の患者、2. 肺気腫のある患者、3. 高齢者</p> <p>4. 心疾患のある患者</p> <p><b>【重要な基本的注意】</b></p> <p>1. 本剤はアドレナリン受容体作動薬として、<math>\alpha</math>受容体、<math>\beta</math>受容体それぞれに作用し、その作用は投与量、投与方法等に影響を受けやすいので注意すること。</p> <p>2. 本剤はアナフィラキシーショックの救急治療の第一次選択剤であり、ショック時の循環動態を改善するが、その循環動態はショックを起こした原因および病期により異なることがあるので、治療に際し本剤の選択、使用時期には十分注意すること。</p> <p>3. 本剤は心筋酸素需要を増加させるため、心原性ショックや出血性・外傷性ショック時の使用は避けること。</p> <p>4. 本剤には昇圧作用のほか血管収縮、気管支拡張作用等もあるので、ショックの初期治療後は他の昇圧薬を用いること。</p> <p>5. 過度の昇圧反応を起こすことがあり、急性肺水腫、不整脈、心停止等を起こすおそれがあるので、過量投与にならないよう注意すること。</p> <p>6. 本剤を患者に交付する際には、必ずインフォームドコンセントを実施し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用および手指等への誤注射等のリスクについても、十分に説明し指導すること。</p> <p><b>【相互作用】</b></p> <p>1. 併用禁忌</p> <p>ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬</p> <p>抗精神病薬</p> <p>ブチロフェノン系薬剤（セレネース、トロペロン等）</p> <p>フェノチアジン系薬剤（ウインタミン等）</p> <p>イミノジベンジル系薬（デフェクトン等）</p> <p>ゾテピン（ロドピン）、リスベリドン（リスパダール）</p> <p><math>\alpha</math>遮断薬、</p> <p>イソプロテレノール等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬（プロタノール等）</p> <p>2. 併用注意</p> <p>モノアミン酸化酵素阻害薬、三環系抗うつ薬（イミプラミン、アミトリプチリン等）、分娩促進薬（オキシトシン等）</p> <p>バツカクアルカロイド類（エルゴタミン等）、ジギタリス製剤、キニジン、甲状腺製剤（チロキシン等）、非選択性<math>\beta</math>遮断薬（プロプラノロール等）、血糖降下薬（インスリン等）</p> <p><b>【副作用】</b></p> <p>1. 重大な副作用（頻度不明<sup>1)</sup>）</p> <p>1) 肺水腫（初期症状：血圧異常上昇） 2) 呼吸困難</p> <p>3) 心停止（初期症状：頻脈、不整脈、心悸亢進、胸内苦悶）</p>
------------------------------------	--

d.使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容（つづき）

2.その他の副作用

種類	副作用発現頻度	
	5%以上または不明 <sup>(注)</sup>	0.1～5%未満
循環器	心悸亢進	胸内苦悶、不整脈、顔面潮紅・蒼白、血圧異常上昇
精神神経系	頭痛、めまい、不安、振戦	
過敏症	過敏症状等	
消化器	悪心・嘔吐	
その他	発熱、発汗	

注) 自発報告または海外において認められている副作用のため頻度不明。

**【高齢者への投与】**

高齢者では、本剤の作用に対する感受性が高いことがあるので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

**【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】**

妊婦、妊娠している可能性のある婦人または産婦には投与しないことが望ましい。

**【小児等への投与】**

小児等への投与については安全性が確立していない（使用経験がない）。

**【過量投与】**

1. ときに心室細動、脳出血等があらわれることがあるので注意すること。またアドレナリン受容体感受性の高い患者では、特に注意すること。
2. 腎血管の異常収縮により、腎機能が停止するおそれがある。
3. 血中の乳酸濃度が上昇し、重篤な代謝性アシドーシスがあらわれるおそれがある。

**【適用上の注意】**

本剤を処方する医師は以下の内容について正しく理解するとともに、本剤を患者に交付する際には、以下の内容を必ず交付前に説明すること。

1. 本剤を適切に注射するためには、カバーキャップを外して注射器を取り出し、灰色の安全キャップを回しながら外し、大腿部の前外側に黒い先端を数秒間強く押し付ける。また、適正に本剤が作動した場合には、針が出ていたので確認する必要がある。
2. 本剤は光で分解しやすいため、携帯用ケースに収められた状態で保管し、使用するまで取り出すべきではない。
3. 本剤は15℃～30℃保存することが望ましいので、冷所または日光のあたる高温下等に放置すべきではない。
4. 本剤の有効期間は20ヶ月であり、交付後有効期限を過ぎた場合には、本剤の再交付が必要である。
5. 有効期間内であっても、本剤が変色していた場合あるいは凝固沈殿物が認められた場合には、本剤を使用せず新しい製剤の再交付が必要である。
6. 本剤を使用した場合あるいは使用する必要がなくなった場合には、医療機関等へ本剤を提出する必要がある。

e.その他の問題点

**【承認条件】**

1. 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の使用に関して適切かつ十分な指導ができる医師のみによって本剤が処方されるよう、本剤を納入する前に予め講習を実施する等の適切な措置を講じること。
2. 市販後の一定期間については、本剤の使用実態を適切に把握できるよう、必要な措置を講じるとともに、本剤を使用した症例が認められた場合には、

	<p>安全性等について詳細に調査すること。</p> <p>3. 本剤の適正使用を推進するため、本剤の未使用製剤を回収できるよう必要な措置を講じること。</p>
f.現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	<p>1. 食物や薬物等の蜂毒以外のアレルゲンによってアナフィラキシー反応を起こす成人や小児に適応が無い。</p> <p>2. 食物アレルギーは乳幼児から発症しており、体重 30 k g 以上の成人を対象とした現在の製剤では体重 30 k g 未満の患児に処方することは出来ない。海外で販売されている小児用製剤の承認が求められる。</p>
4.海外での添付文書の記載内容、承認状況(できれば数カ国について)	
米国の状況	<p>承認状況：1987/12/22 承認</p> <p>添付文書の記載内容：</p> <p><b>効能・効果、対象疾患</b></p> <p>エピネフリンは、虫さされ、食物、薬剤その他のアレルゲンによる重症なアレルギー反応（アナフィラキシー）、また、特発性や運動誘因性のアナフィラキシーの緊急治療に用いられる。【エビベン】及び【エビベン ジュニア】は、アナフィラキシー反応を起こした経験のある患者が緊急の自己投与ができるものである。投与後数分以内に、下記のような反応が起こる可能性がある：紅潮、不安、失神、頻脈、血圧低下に伴う脈圧低下（糸様脈又は探知不能脈）、痙攣、嘔吐、下痢・腹部仙痛、不随意排尿、喘鳴、咽頭痙攣による呼吸困難、そう痒、発疹、蕁麻疹又は血管浮腫。【エビベン】及び【エビベン ジュニア】の使用は、緊急の補助療法として限定されており、即効性のある治療・病院での治療の代理となるものではない。</p> <p><b>用法・用量</b></p> <p>【エビベン】及び【エビベン ジュニア】を処方する医師は、患者（又は親）に対して、本注射器の適応症及び使用方法を十分に理解していることを適切な時期に確認すること。医師は、患者又はアナフィラキシー発現時に患者に【エビベン】及び【エビベン ジュニア】を投与する可能性がある人に対して、具体的に患者用添付文書及び【エビベン】及び【エビベン ジュニア】の使用方法を、説明すること。【エビベン】（エピネフリン 注 USP 1:1000 0.3ml）及び【エビベン ジュニア】（エピネフリン 注 USP 1:2000 0.3ml）により適量を大腿の前外側方向から筋肉内投与すること。緊急に応じて衣服の上からでも投与可能である。エピネフリンの緊急時アレルギー反応に対する通常の成人の投与量は、0.3mg。小児への投与に対する適切な投与量は、患者の体重に基づき 0.15mg 又は 0.30mg とする。体重に対して 0.01mg/kg の用量が適切である。投与量 0.15mg の【エビベン ジュニア】は、30kg 未満の患者への投与が適切である。しかし、処方する医師は、患者毎の症状を慎重に観察し、処方後に死亡につながるおそれのある徴候の反応が認められた場合には、投与量を適宜増減できる。0.15mg 以下の用量が適切であると判断された場合には、【エビベン】以外のエピネフリンの注射剤で治療すること。</p> <p><b>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容</b></p> <p><b>禁忌</b></p> <p>死亡につながるおそれのある状況下での絶対的な禁忌はない。</p> <p><b>警告</b></p> <p>エピネフリンは、光で分解されやすいため、チューブに収められた状態で保管すること。室温保存（15-30℃/59-86F°）する。冷所保存はしないこと。また、使用前には、自己注射器の中の溶液が変色していないことを確認すること。溶液が変色していた場合又は凝固沈殿物が含まれていた場合には交換すること。できる限り不注意による静脈内投与を避けること。【エビベン】及び【エビベン ジュニア】は大腿の前外側方向からのみ注入投与すること。臀部からの投与は絶対しない。</p> <p>エピネフリンが大量投与又は不慮に静脈投与された場合、急激な血圧上昇により、脳出血を起こすことがありうる。決して静脈投与しないこと。急激に作用する血管拡張剤は、エピネフリンの顕著な昇圧作用を軽減することがある。</p> <p>本剤は次亜硫酸ナトリウムを含んでいるが、エピネフリンは重篤なアレルギーや他の緊急を要する状況には好ましい治療薬である。実際、他の薬剤に含まれる亜硫酸塩は、過敏症の既往歴のある患者に対して、アナフィラキシー症状又は死亡につながるおそれ又は重篤ではない喘息症状などのアレルギー様反応を引</p>

<p>米国の状況 (つづき)</p>	<p>き起こすことがある。しかし、エピネフリン以外の薬剤を用いても、死亡につながるおそれのある状況で、同等以上の効果は期待できないことがある。本剤中に亜硫酸塩が含有されるが、重篤なアレルギーや他の緊急症状の治療において投与することを躊躇すべきではない。</p> <p>不慮の事故により、手足に注射された場合、その周辺の血流量が減少することが考えられるため、そのような事態は避けること。もし、そのような部位への不慮の事故が起きた場合には、すぐに近くの救急室に行き適切な処置を受けること。【エピベン】及び【エピベン ジュニア】は、大腿の前外側方向からのみ注入投与すること。</p> <p><b>注意</b></p> <p>エピネフリンは、アナフィラキシーの治療に必要不可欠なものである。虫さされ、食物、薬剤その他のアレルゲンによる重症なアレルギー反応（アナフィラキシー）、また、特発性や運動誘因性のアナフィラキシーなどの既往がある患者には、本救命薬を使用すべき大まかな状況を、慎重に指導すること。将来アナフィラキシーが起こる危険性のある患者には、エピネフリンの投与により次のような危険性がある可能性を、明確にしておかなければならない。(用法・用量の項 参照のこと)</p> <p>エピネフリンは、心疾患のある患者には、通常特別な注意を払って投与される。ジギタリス製剤、水銀利尿剤やキニジンなどの不整脈に使われる心臓に作用することがある薬剤とエピネフリンを併用することは、通常好ましくない。冠不全を伴う患者には、エピネフリンにより狭心痛が引き起こされることがある。</p> <p>三環系抗うつ剤、モノアミン酸化酵素阻害剤により、エピネフリンの効果が増強されることがある。</p> <p>次の患者では、エピネフリン投与後に副作用発現の危険性が高くなることがある：甲状腺機能亢進、心疾患、高血圧症、糖尿病、高齢者、妊婦、エピベン投与時に体重 30kg (66 lbs.) 未満の小児、【エピベン ジュニア】投与時に体重 15kg (22 lbs.) 未満の小児。</p> <p>前述記載事項を考慮しても、エピネフリンはアナフィラキシーの治療に不可欠である。従って、患者又はアナフィラキシー発現時に患者に【エピベン】及び【エピベン ジュニア】を投与する可能性がある人には、この救命薬を使用すべき状況について、慎重に指導すること。</p> <p><b>癌原性・変異原性・生殖障害</b></p> <p>癌原性、変異原性又は生殖障害に及ぼす影響を評価するためのエピネフリンの動物試験は、実施されていない。しかし、「効能効果及び使用方法」の状況では、前述の「注意」に記述された通りに、本救命薬を使用することを躊躇すべきではない。</p> <p><b>妊婦への投与</b></p> <p>妊娠カテゴリーC: エピネフリンは、ラットの試験で、臨床適用量の約 25 倍の用量を投与したときに催奇形性が認められたことが報告されている。妊婦での適切かつ十分に管理された試験は行われていない。エピネフリンは、胎児に対する影響以上に期待される効果のほうが高いときのみ、妊婦へ投与すること。</p> <p><b>小児への投与</b></p> <p>エピネフリンの小児への投与は、体重により適切に投与する。</p> <p><b>副作用</b></p> <p>エピネフリンの副作用としては、次のものが考えられる：動悸、頻脈、発汗、悪心及び嘔吐、呼吸困難、蒼白、めまい、脱力、振戦、頭痛、不安、神経過敏。エピネフリンの投与後に心不整脈が起こる可能性がある。</p> <p><b>過量投与</b></p> <p>エピネフリンが過量投与された場合、また不注意により静脈内投与された場合、急激な血圧上昇により、脳出血を起こす可能性がある。心刺激を伴う末梢血管収縮により、肺浮腫を引き起こし、死に至ることもある。</p>
<p>カナダの状況</p>	<p>承認状況：1980年承認</p> <p>添付文書の記載内容：</p> <p><b>効能・効果、対象疾患</b></p> <p>エピネフリンは、虫さされ、食物、薬剤その他のアレルゲンによる重症なアレルギー反応（アナフィラキシー）、また、特発性や運動誘因性のアナフィラキシー</p>



カナダの状況 (つづき)

の緊急治療に用いられる。

また、『エビベン』は、重症で生命を脅かすような喘息発作の一時的な緊急治療にも用いられる。

**用法・用量**

緊急時アレルギー反応に対する通常の成人の投与量は、0.3mg。小児への投与に対する適切な投与量は、患者の体重に基づき 0.15mg 又は 0.30mg とする。しかし、処方する医師は、患者毎の症状を慎重に観察し、処方後に死亡につながるおそれのある徴候の反応が認められた場合には、投与量を適宜増減できる。

**使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容**

**禁忌**

死亡につながるおそれのある状況下での絶対的な禁忌はない。

**警告**

エピネフリンは、光で分解されやすいため、チューブに収められた状態で保管すること。室温保存 (15-30°C/59-86°F) する。冷所保存はしないこと。また、使用前には、自己注射器の中の溶液が変色していないことを確認すること。溶液が変色していた場合又は凝固沈殿物が含まれていた場合には交換すること。できる限り不注意による静脈内投与を避けること。大腿のようなしかるべき注射部位を選択してください。臀部からの投与は絶対しない。

エピネフリンが大量投与又は不慮に静脈投与された場合、急激な血圧上昇により、脳出血を起こすことがありうる。決して静脈投与しないこと。急激に作用する血管拡張剤は、エピネフリンの顕著な昇圧作用を軽減することがある。たとえこの製品がメタ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸塩を含む場合であっても、エピネフリンは重大なアレルギーあるいは他の応急局面における優先治療である。これらの塩は、他の製品で生死にかかわるアナフィラキシー症状やある種の影響を受けやすい人においてそれほど重篤ではない喘息エピソードを含むアレルギー型反応を生じさせる可能性がある。生死にかかわる状況下でエピネフリンを使用することに対する代替は、満足のいくものではない。不慮の事故により、手足に注射された場合、その周辺の血流量が減少することが考えられるため、そのような事態は避けること。もし、そのような部位への不慮の事故が起きた場合には、すぐに近くの救急室に行き適切な処置を受けること。『エビベン』及び『エビベン ジュニア』は、大腿の前外側方向からのみ注入投与すること。

**注意**

エピネフリンは、心疾患のある患者には、通常特別な注意を払って投与される。ジギタリス製剤、水銀利尿剤やキニジンなどの不整脈に使われる心臓に作用することがある薬剤とエピネフリンを併用することは、通常好ましくない。冠不全を伴う患者には、エピネフリンにより狭心痛が引き起こされることがある。

三環系抗うつ剤、モノアミン酸化酵素阻害剤により、エピネフリンの効果が増強されることがある。

次の患者では、エピネフリン投与後に副作用発現の危険性が高くなることがある：甲状腺機能亢進、心疾患、高血圧症、糖尿病、高齢者、妊婦、エビベン投与時に体重 30kg (66 lbs.) 未満の小児。

前述記載事項を考慮しても、エピネフリンはアナフィラキシーの治療に不可欠である。従って、患者又はアナフィラキシー発現時に患者に『エビベン』及び『エビベン ジュニア』を投与する可能性がある人には、この救命薬を使用すべき状況について、慎重に指導すること。

**癌原性・変異原性・生殖障害**

癌原性、変異原性又は生殖障害に及ぼす影響を評価するためのエピネフリンの動物試験は、実施されていない。

**妊婦への投与**

妊娠カテゴリーC: エピネフリンは、ラットの試験で、臨床適用量の約 25 倍の用量を投与したときに催奇形性が認められたことが報告されている。妊婦での適切かつ十分に管理された試験は行われていない。エピネフリンは、胎児に対する影響以上に期待される効果のほうが高いときのみ、妊婦へ投与すること。

**小児への投与**

エピネフリンの小児への投与は、体重により適切に投与する。

**副作用**

	<p>エピネフリンの副作用としては、次のものが考えられる：動悸、頻脈、発汗、悪心及び嘔吐、呼吸困難、蒼白、めまい、脱力、振戦、頭痛、不安、神経過敏。エピネフリンの投与後に心不整脈が起こる可能性がある。</p> <p><b>過量投与</b></p> <p>エピネフリンが過量投与された場合、また不注意により静脈内投与された場合、急激な血圧上昇により、脳出血を起こす可能性がある。心刺激を伴う末梢血管収縮により、肺浮腫を引き起こし、死に至ることもある。</p>
5.エビデンスのレベル(別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存)	
Cochrane Review の評価 (全文は資料として添付)	<p>該当文献なし</p> <p>理由：</p> <p>【エピベン】注射液は、患者が緊急時に一定量のエピネフリンを筋肉内注射するよう設計された製剤であるが、その臨床試験は実施されていない。その理由は、①【エピベン】注射液の保持者が必ず使用するとは限らない、②本剤の使用は、処方医のいる近くであるとは限らず、どこで患者となるか予想がつかない、③患者として本剤を使用するときは、医師がいないところである、など医師が本剤の有効性・安全性を科学的に評価することは実際上できない状況にある。米国、英国等においても臨床使用経験報告がない状況で認可が与えられてきた。この状況は米国での販売から 20 年以上経った今日も変わっていない。</p>
Cochrane Review の採用文献	該当文献なし
5-1 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
NIH <i>Consensus Development Conference Statement</i> 7. Availability of Insect Sting Kits to Non-Physicians 1978/09/14 【添付資料 1】	<p>“生命を脅かす重篤なアレルギー症状を呈した患者に対して、早期に適切な治療を施し死亡事故を防ぐためには、医療従事者のみならず一般の人に対する教育が必要であり、適切な講習を受けた非医療従事者が、救急現場において救急治療のための注射が出来ることを推奨すると共に、法整備を整える必要がある”</p>
AAAAI Board of Directors. The Use of Epinephrine in the Treatment of Anaphylaxis. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 1994; 94:666-8 【添付資料 2】	<p>医師は、患者に食物、薬物、もしくは虫刺されによるアレルギー反応の有無について問診すること。アナフィラキシー反応もしくは重症反応の既往があり、かつ、医師の判断で再発リスクが極めて高いと考えられる場合には、エピネフリンの自己注射製剤を処方するとともに、使用法についてわかりやすく指導する。さらに、このような患者には専門医（アレルギー認定医もしくは免疫学専門医）を紹介して、長期予防治療（確定診断、および関連のあるアレルゲンの回避を含む）について相談を受けるよう指導する。また、アナフィラキシー治療を行った患者にも、救急処置室（クリニック）を出るときに、同様に対処・指導をする必要がある。一方、医師、救急室スタッフ、看護師、薬剤師、学校関係者、および行政者に対し、アナフィラキシー発生リスクのある患者の状況について大規模な啓発活動に取り組む必要がある、</p>
Anaphylaxis in Schools and Other Childcare Settings. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 1998; 102:173-6. 【添付資料 3】	<p>学校関係者がアナフィラキシーを防ぐために、生命に危険を伴うアレルギーを持つ生徒を把握する仕組みを作るとともに、注意をしていたにもかかわらず起こり得るアナフィラキシーの発現に対して、準備を整える必要がある。学校関係者はエピネフリンの処方を受けている生徒を把握することも必要であり、生徒がどこにエピネフリンの自己注射製剤を携帯・保管しているか把握しておく必要がある。エピネフリンは生死に関わるアレルギー反応発現時の救急治療における第一選択薬であり、そのような状況下で使う場合において禁忌はない。エピネフリンの自己注射の保管に関する留意点は、エピネフリンは簡単に取り出せる場所に保管し、鍵のかかるキャビネットやロッカーに保管すべきではなく、（救急治療を施す可能性のある）全ての関係者はその保管場所を知っておく必要がある。エピネフリンの自己注射が一人で出来る年齢の学童であれば、自分でエピネフリンのキット製剤を携帯することが望まれる。自己注射が一人で出来ない年少者の場合は、教室内に保管することが望まれ、ホームルームから音楽教室、体育館、食堂等へ生徒が移動する際は、教師から次のクラスの担当教師へ手渡しで引き渡されることが望ましい。</p> <p>学童の介護を任される全ての人は、基本的な初期救命手当てと蘇生法の手法に関する知識を得ておく必要がある。そしてこの知識習得の中には、エピネフリンの自己注射製剤の使い方を学ぶトレーニングも含まれる。</p>
American Academy of Pediatrics, Committee on School Health. Guideline	救急治療薬キットは各学校内の医薬品保管場所に常備しておかなければならない。そして、そのキットは学校内で救急手当ての講習を受けて、救急治療に率先

<p>for Emergency Medical Care in School. <i>Pediatrics</i>. 2001;107:435-6 【添付資料 4】</p>	<p>して携わる職員が容易に使用できるようにすべきである。加えて、キットに含まれる医薬品の定期的な見直しやチェックを行うシステムを構築すべきである。アナフィラキシーの既往がある生徒や職員に処方されたエピネフリンの自己注射器は、いつでも使用できるようにすることが必要である。アナフィラキシーの知識が無い人に対して、その病態と治療法を教育することが出来る養護教諭や校医などが扱う救急救命キットの中には、エピネフリンの自己注射器が含まれていることが望ましい。</p>
<p>食物アレルギー対策検討委員会：平成 11 年度報告書【添付資料 5】</p>	<p>エピペンを食物アレルギーの対策の一つとして、特に即時型のショック例に対しての重要性を述べている。</p>
<p>岡田 正人 訳 米国内科学会：アレルギー診療ガイドラインプライマリケア医のためにー(医学書院) p.125-126,2000 【添付資料 6】</p>	<p>食物アレルギー： 食物蛋白に対する特異的 IgE 抗体によるアナフィラキシーは、重篤かつ致死的にもなりうる問題である。典型的な症状は食物摂取後、通常数分以内に発生する。重篤なアレルギー反応に備えるために、常にエピネフリンを持ち歩くべきである。</p>
<p>中村 晋、飯倉 洋治編著：最新 食物アレルギー (永井書店) p405、2002 【添付資料 7】</p>	<p>食物アレルギーの急性反応に対する処置： アナフィラキシーの治療ではいかに早く処置がおこなわれるかが大きなポイントである。医療機関に搬送される時間も猶予がない、という状況も考えられ、欧米ではアナフィラキシーの危険性の高い患者ではエピネフリンを携帯し、症状が出現した時には本人や周囲の人がその場で注射するという方法も採られており、自己注射用のエピネフリン製剤が市販されている。</p>
<p>5-2 エビデンスとして重要な論文名と記載内容(カテゴリーについては適宜変えて可)</p>	
<p>対象とする年齢の小児の PK データ</p>	
<p>教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など</p>	<p>記載内容のサマリー</p>
<p>Simons F.E.R. et al. : Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 101(1),Part1:33-37,1998 【添付資料 8】</p>	<p>アナフィラキシー既往のある小児 17 例を対象とした皮下注射と筋肉注射による吸収の比較試験 重篤なアレルギーを有し全身アナフィラキシーの既往のある小児 17 例に対し、9 例にはエピネフリン溶液を皮下に、8 例には「エピペン」で筋肉内に投与し、投与経路による血漿中エピネフリンの吸収を比較した。 皮下投与では内因性エピネフリンの血漿中濃度は <math>285 \pm 32 \text{ pg/ml}</math> であり、投与後 <math>34 \pm 14 \text{ min}</math> で最高血漿中濃度 <math>1802 \pm 214 \text{ pg/ml}</math> に達した。9 例中 2 例が投与後 5 分で最高血漿中濃度を示した。AUC<sub>0-3h</sub> は <math>67 \pm 13 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}</math> であった。皮下投与後の吸収が変動したので、<math>t_{1/2}</math>、Cl 及び <math>V_{d_{ss}}</math> は算出できなかった。 筋肉内投与では内因性エピネフリンの血漿中濃度は <math>285 \pm 32 \text{ pg/ml}</math> であり、最高血漿中濃度は <math>2136 \pm 351 \text{ pg/ml}</math> に達した。<math>t_{max}</math> は <math>8 \pm 2 \text{ min}</math> であり、皮下投与 (<math>34 \pm 14 \text{ min}</math>) に比べ有意に早かった (<math>p &lt; 0.05</math>)。8 例中 6 例が投与後 5 分で最高血漿中濃度を示した。<math>t_{1/2}</math> は <math>43 \pm 15 \text{ min}</math>、Cl は <math>147 \pm 38 \text{ ml/min/kg}</math>、<math>V_{d_{ss}}</math> は <math>2.0 \pm 1.5 \text{ l/kg}</math> であった。 従って、エピネフリンの筋肉内投与は速やかに吸収され臨床使用に好ましい投与経路であった。</p>
<p>Simons F.E.R. et al. : EpiPen Jr versus EpiPen in young children weighing 15 to 30 kg at risk for anaphylaxis. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 109(1):171-175,2002 【添付資料 9】</p>	<p>「エピペン」及び「エピペン ジュニア」自己注射器の吸収比較： アナフィラキシーを起こす危険性のある 15~30kg の小児に「エピペン」又は「エピペン ジュニア」で筋肉内投与し血漿中エピネフリンの吸収を比較した。 「エピペン ジュニア」で投与された 5 例は <math>5.4 \pm 0.4</math> 歳、<math>18.0 \pm 0.6 \text{ kg}</math> であり、投与後 <math>16 \pm 3 \text{ min}</math> で最高血漿中濃度 <math>2037 \pm 541 \text{ pg/ml}</math> に達した。一方、「エピペン」で投与された 5 例は <math>6.6 \pm 0.5</math> 歳、<math>25.4 \pm 1.5 \text{ kg}</math> であり、投与後 <math>15 \pm 3 \text{ min}</math> で最高血漿中濃度 <math>2289 \pm 405 \text{ pg/ml}</math> に達した。このように「エピペン」及び「エピペン ジュニア」の使用により血漿中薬物動態パラメータに大きな差はみられなかった。 「エピペン」は「エピペン ジュニア」よりも収縮期血圧を有意に上昇させ、副作用も多く認められた。即ち、「エピペン」の投与後 30 分の平均収縮期血圧は「エピペン ジュニア」と比較して有意に (<math>p &lt; 0.05</math>) 高かった。 「エピペン」群では全例に一過性の蒼白、振戦、不安感、動悸あるいはその他の心血管系の副作用が認められ、うち 2 例は頭痛及び嘔気を伴った。「エピペン ジュニア」群では一過性の蒼白がみられ、うち数人に振戦と不安感が認められた。このようにエピネフリンの効果と副作用は切り離すことはできないため、小児におけるアナフィラキシーの応急処置では、よりきめ細かいエピネフリンの用量設定が望まれる。</p>

2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
2 重盲検等の該当治験は無し	理由： 【エピベン】注射液は、患者が緊急時に一定量のエピネフリンを筋肉内注射するよう設計された製剤であるが、その臨床試験は実施されていない。その理由は、①【エピベン】注射液の保持者が必ず使用するとは限らない、②本剤の使用は、処方医のいる近くであるとは限らず、どこで患者となるか予想がつかない、③患者として本剤を使用するときは、医師がいないところである、など医師が本剤の有効性・安全性を科学的に評価することは実際上できない状況にある。米国、英国等においても臨床使用経験報告がない状況で認可が与えられてきた。この状況は米国での販売から 20 年以上経った今日も変わっていない。
その他の試験	
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
佐々木真爾他、蜂毒アレルギーによるアナフィラキシーの予防と治療 — 林野庁における対応：エピベン®の利用—、アレルギー・免疫 Vol.10, No.9, 2003; 108-122 【添付資料 10】	林野庁は 1995 年に米国製自己注射剤エピベン®を導入し、蜂刺されによるアナフィラキシーショックに対して自己注射することができるよう職員に所轄の管理医を通して交付し、作業中に携帯させた。この 8 年間にエピベン®の使用事例は 15 例で、その効果により救命できたのが 14 例、死亡が 1 例であった。導入前の同じ 8 年間に 5 例の死亡が発生したことに比べ有効であった。林野庁が携帯用エピベン®を導入したことは極めて先見性があり、救急への対応の一つのあり方を開いてくれたといえる。今回、国内販売されるに当たり、これからこの教育、指導、PR が大きな課題となっていこう。
Sampson HA et al. Fatal and Near-Fatal Anaphylactic Reactions to Food in Children and Adolescents. <i>N Engl J Med</i> 1992; 327: 380-4. 【添付資料 11】	背景・方法 過去 14 ヶ月間に食物アレルギーによるアナフィラキシーショックで死亡した 6 例の小児・青少年と、重症で救急治療室により気管内挿管等の集中治療を受け、救命が可能であった 7 例を、その治療記録、病歴、ショック発現時の証言及び保護者への聞き取り調査によって比較検討した。 結果 死亡した 6 例（男女比：1：5、年齢幅：2～16 歳、原因食物抗原：落花生 3 例、ナッツ 2 例、卵 1 例）と致命的症状からの救命が可能であった症例 7 例を調査対象とした。（男女比 2：5、年齢幅：9～17 歳、原因食物抗原：落花生 1 例、ナッツ 4 例、牛乳 2 例） 対象期間におけるアナフィラキシーによる死亡 6 例のうち、エピネフリンの自己注射器の処方を受けていた症例は 3 例であったが、ショック発現時に本剤を携帯していた症例は無かった。 救命が可能であった 7 例中、エピネフリンの自己注射器の処方を受けていた症例は 3 例であり、1 例（症例 8）のみ実際にショック発現時に患者自身が自己注射を行っていた。 死亡した患者群においては重篤症状が発現する前にエピネフリンの投与を受けた症例は無く、一方、救命が可能であった 7 例では全ての症例で、事前もしくは重篤症状発現後 5 分以内にエピネフリンの投与を受けていた。ただし、重篤症状発現前にエピネフリンの投与を受けた症例のうち 4 例は後に症状が悪化して気管内挿管を受けていた。
Goldberg A., Confino-Cohen R. : Insect sting-inflicted systemic reactions : Attitudes of patients with insect venom allergy regarding after-sting behavior and proper administration of epinephrine. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 106(6):1184-1189,2000 【添付資料 12】	調査目的：自己注射の頻度等 対象患者・調査期間：虫毒アレルギーの既往 28 例、食物アレルギーの既往 6 例、13 ヶ月に亘り質問状を郵送 調査結果：平均使用頻度 エピネフリン：0.38 回/患者・年、抗ヒスタミン剤：0.69 回/患者・年、抗アレルギー剤使用頻度 食物アレルギー：1.93 回/患者・年、虫毒アレルギー：0.49 回/患者・年 アナキット又はエピベン®の処方を受けた患者は、およそ 1 年に 1 度から 3 年に 1 度の割合で、薬剤を使用すると思われる。
Gold M.S., Sainsbury R. : First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device(EpiPen). <i>J Allergy Clin Immunol</i> 106(1),Part1:171-176,2000	調査目的：患者及びその親のエピベンに関する知識及び操作法 対象患者・調査期間：アレルギー外来でエピベンを処方されている 98 例(虫刺され 57.2%、食物 21.4%、ラテックス 12.2%等)に質問。93 例は 18 ヶ月から 18 歳 調査結果：医師は、【エピベン】を処方する際、その使用法/操作法を教えると共に、【エピベン】投与が常に重篤なアナフィラキシーから助けられるものではない。

【添付資料 13】	いので、用心し、医学的注意を払うことを説明すべきである。
<p>Huang S. : A survey of Epi-PEN use in patients with a history of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 102:525-526,1998</p> <p>【添付資料 14】</p>	<p>調査目的:患者及び小児の場合は親がエピベンを適切に使用できるか否かを評価 対象患者・調査期間:虫毒、食物、運動誘発性及び突発性アナフィラキシー等があり、専門施設に来院している患者 55例(男性 18例、女性 37例、年齢 4~67歳(平均 34歳))</p> <p>調査結果:訓練用「エピベン」(プラセボ入り)を用いての説明前に「エピベン」を正しく使用できたのは、13%(7/55)であった。また36%(20/55)に技術的ミスや他の36%(20/55)に注射部位の誤りがあった。</p> <p>2分間正しい使用法を説明したところ、55例全員が注射器を正しく使用できるようになった。</p>
6.臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	<p>アナフィラキシーの原因としては、蜂毒のみならず、食物、薬物などが知られている。</p> <p>エピネフリンは、20世紀初頭に純粹結晶化に成功した生体内カテコールアミンで、その交感神経刺激作用は医薬品として有用であり、今日なお気管支痙攣の治療や急性低血圧・ショックの補助治療などに世界中で広く使用されている。</p> <p>アナフィラキシーは急性のアレルギー反応で、通常原因物質に曝露されてから数秒～数分で発生し、臨床的には皮膚、心血管系、呼吸器、消化器系の症状を呈する。まったく正常な状態から急激に重篤で、かつ生命の危険にさえ及ぶことがある。</p> <p>アナフィラキシーの治療ではいかに早く処置がおこなわれるかが大切であるが、アナフィラキシー反応は、通常医療施設とは離れた場所で発生するため、早急に被害者を医療機関に搬入することが重要である。しかしながら、医療機関に搬送される時間も猶予がないという状況も考えられる。</p> <p>従って、これらによるアナフィラキシーの危険性の高い患者では、重篤な症状が出現した時には本人や周囲の人がその場で注射できるエピネフリン自己注射剤の携帯がのぞまれる。</p> <p>【エピベン】注射液はその一つとして開発されたもので、エピネフリンの薬効量を速やかに注射できるよう設計された医薬品注入器と組み合わせたものである。この医薬品注入器は、本来軍事下で救命医薬品を容易に投与するために開発されたもので、従来の自己で注射器を用いて注射する方法に比し、簡便で確実である。</p> <p>【エピベン】注射液は、蜂のみならず、虫毒、食物アレルギー等によるすべてのアナフィラキシーの緊急処置剤として米国等で20年にわたり使用されてきている。</p>
本邦で蜂毒以外のアレルギーに対して未承認の理由	<p>厚生労働省は、食物アレルギー、小児といった他の対象に本剤を使用すべき状況があることについても認識しており、その承認の可否については、小児等が本剤を適正に使用するための更なる対策、保護者等関係者の役割や普及啓発のあり方等についてさらに慎重に検討を重ね、また、承認し、販売された0.3mg製剤についての市販後の状況も考慮して、判断する。</p> <p>特に、小児への適用にあたっては、小児自身が自己投与する以外に、保護者又はそれに代わり得る適切な者が小児に代わって注射するという状況も想定され、引き続き検討すべき課題が残されていると考えている。</p>
7.どのような開発が適切であると考えられるか	
開発へのアプローチ法	<p>エピベン注射液の小児用製剤が承認されるためには、エピベン注射液の処方を受けた患児がアナフィラキシー症状を発現した際に、適正かつ安全に本剤を使用できる体制の構築が厚生労働省から求められている。そのために考えられる具体策は;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. “自己注射の投与は患児本人もしくは保護者が行うこと”を前提に、まず、処方する医師が患児と保護者に対して本剤の適正使用に関する説明を実施し、理解させる方策を構築する必要がある。その指導にはアナフィラキシー症状発現時に本剤を投与するタイミングについての指導も含むべきである。</li> <li>2. 食物アレルギー等の既往のある患児が、学校生活においてアナフィラキシー症状の発現を予防したり、アナフィラキシー症状発現時の緊急対応が取れるよう</li> </ol>

		<p>に、保護者や学校関係者向けのマニュアルを作成する必要がある。本マニュアルにはエピベン注射液の学校における保管方法についても指標を示す。</p> <p>3. 上記2で作成したマニュアルを普及させ、保護者と学校関係者がアナフィラキシーから患児を守るための方策を相談できる環境を構築するために、学校関係者に対してアナフィラキシーに関する教育啓蒙を実施する必要がある。</p>
8.現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰(どこ)が	誰(どこ)に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
日本アレルギー学会	厚生省健康政策局 研究開発振興課、 厚生省医薬安全局 審査管理課	ハチの刺毒によるアナフィラキシーショックに対する自己注射器エピベンの保険適用の要望書の提出(平成12年5月26日)
日本アレルギー学会	厚生労働省医薬局 審査管理課長	要望書「ハチ毒、食物、薬物などの種々の原因及びアレルギーによる免疫療法等に起因するアナフィラキシー反応の補助治療剤としての自己注射器エピベンの保険適応への要望」提出(平成15年6月12日)
日本小児アレルギー学会 食物アレルギー委員会	日本小児アレルギー学会 理事長	答申書「アナフィラキシー発現時のプレホスピタルケアに関する件についての理事長の諮問に対する食物アレルギー委員会からの答申」提出(平成15年8月) 食物アレルギー委員会で討議した結果、1. 食物に起因するアナフィラキシーにおいて、エピベン注射液の適応追加を要望、2. 患者のみならず、家族、保育園、学校において患児と関わるものへ、食物アレルギー、とくにアナフィラキシー症状の見わけかた、原因抗原、その対応の仕方などにつき、教育をする必要があり、日本小児アレルギー学会として広く支援事業を行う必要がある、の2点を答申し、学会誌「日本小児アレルギー学会誌第17巻第5号」に答申内容を発表。
アレルギー児を支える全国ネットアラジーボット	厚生労働大臣	要望書「エピベンの食物アナフィラキシーへの適応拡大と小児用エピベンの認可」提出(平成15年10月21日)

ブデソニド

<b>1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数</b>	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	Budesonide（ブデソニド）、バルミコート吸入用懸濁液
b. 剤型	吸入用懸濁液
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	<del>はい</del> ・○いいえ
d. 対象年齢	6歳未満、もしくは8歳未満
e. 効能・効果、対象疾患	気管支喘息における長期管理。気管支喘息 成人と同一か否か：○はい・ <del>はい</del> 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか： <del>はい</del> ・○いいえ（はいの場合は以下に記載）
f. 年間症例数の予測 （5万例を超えるか？）	約 30,000 例
<b>2. 国内外での開発・販売企業と開発状況</b>	
a. 国内での開発・販売企業	アストラ・ゼネカ
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有・ <del>無</del> 承認年月日 小児での承認 有・ <del>無</del> 開発状況（製剤追加の場合も含む） 治験準備中
c. 海外での開発・販売企業	アストラ・ゼネカ
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有/ <del>無</del> 承認年月日 小児での承認 <del>有</del> / <del>無</del> 開発中であれば開発国と開発状況を記載
<b>3. 日本の添付文書の記載内容</b>	
a. 商標名	
b. 効能・効果、対象疾患	
c. 用法・用量	
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	
<b>4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）</b>	
米国の状況	承認状況：承認（2000.10.03） 添付文書の記載内容：（資料1） 効能・効果、対象疾患 12ヶ月～8歳、気管支喘息、気管支喘息の維持ならびに予防治療 用法・用量 ジェットネブライザーにて吸入。0.25～1mg/日 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 ステロイド全身投与を中止したものにおける副腎不全症状の出現に注意。身長 の伸びを抑制する可能性。ブデソニドもしくは当懸濁液成分に対しアレルギー 反応を生じた事のあるものは禁忌。発作重積状態または重症発作に対する第一 次的な使用は禁忌。
他の国々の状況	承認状況： スウェーデン、イギリス、フランス、ドイツなど、世界 58 カ国。  添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容
<b>5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）</b>	
Cochrane Review の評価 （全文は資料2として別添）	小児、成人の慢性気管支喘息に対する使用を強く支持。 Adams N, Bestall J, Jones PW: Budesonide for chronic asthma in children and adults (Cochrane Review). In : The Cochrane Library, Issue 1, 2003.

	Oxford: Update Software. (Abstract 添付)
Cochrane Review の採用文献	なし
<b>5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載</b>	
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
Global Initiative for Asthma (GINA), p.130, NIH, 2002 (資料3)	Figure 7-8 小児、重症度(発作型)レベルによる治療ステップ2、軽症持続型に対し、ブデソニド 100-400µg/日相当より開始。
<b>5-2. エビダンスとして重要な論文名と記載内容(カテゴリーについては適宜変えて可)</b>	
対象とする年齢の小児の PK データ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
<b>2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験</b>	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Double blind randomized placebo controlled trial または randomized cross-over trial	無作為二重盲検プラセボ比較試験または用量比較試験
1. Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H, et al.: A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. Acta Paediatr 1993; 82:547-551 (資料4)	1. 無作為二重盲検プラセボ比較試験。1.5-18 ヶ月の急性喘息で入院した児 114 名を対象とし、テルブタリン吸入、テルブタリン吸入+水溶性プレドニン、テルブタリン吸入+ブデソニド吸入、プラセボのみの4群にわけて効果を検定。症状スコアの比較ではブデソニドグループが有意に効果的であった。
2. de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, et al.: Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: A double-blind study. J Allergy Clin Immunol 1996; 98:14-20 (資料5)	2. 無作為二重盲検平行群間プラセボ比較試験。6-30 ヶ月の重症乳児喘息を対象とし、12 週間のブデソニド吸入、プラセボ吸入で比較した。ブデソニド群に置いて有意に発作再燃数が少なかった。治療終了後 12 週間においてもブデソニド使用群の発作再燃は少なかった。
3. Ilangovan P, Pedersen S, Godfrey S, et al.: Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension. Archiv Dis Child 1993; 68:356-359 (資料6)	3. 5 歳未満の経口ステロイド依存の重症喘息児を対象。無作為二重盲検平行群間プラセボ比較試験。8 週間にわたる治療期間において、ブデソニド吸入群は有意に経口ステロイドの減量をはかることが出来た。
4. Wennergren G, Nordvall SL, Hedlin G, et al.: Nebulized budesonide for the treatment of moderate to severe asthma in infants and toddlers. Acta Paediatr 1996; 85:183-189 (資料7)	4. 二重盲検平行群間用量比較試験。乳幼児の中等-重症喘息を対象。ブデソニド吸入 0.25mg または 1mg を 1 日 2 回の用量を比較し、18 週間継続使用中に減量が可能かを見た。両群共に 4 週後より明らかな効果を現した。102 名中 24 名は用量 0 (プラセボ) に達した。
5. Curtis P: Comparison of prednisolone and nebulised budesonide in acute asthma in children: A pilot study. Eur Respir J 1995; 8(Suppl 19):470S (資料8)	5. オープンスタディ。7-13 歳の、急性喘息発作で入院した児を対象。ブデソニド 1mgX2/日吸入か、プレドニロン 2mg/kg/日を無作為割り付け。PEF, FEV1.0ともにブデソニドは経口ステロイドと同等に改善させた。
6. Georgitis J: A study of once-a-day budesonide nebulising suspension (BNS) and placebo (PBO) in asthmatic children aged six months to eight years. Chest 1997; 112:37S (資料9)	6. 無作為二重盲検プラセボ比較多施設検討試験。5 ヶ月-8 歳の気管支喘息患児を対象とし、12 週連続、一日 1 回のブデソニド吸入をプラセボと比較した。喘息スコアの改善、PEF, FEV1.0 の改善はいずれもブデソニド群に有意であった。
7. Grimfeld A, Lesbros D and study group: Long-term study of nebulised budesonide in young children with moderate to severe asthma. Eur Resp J 1994; 7(Suppl 18):27S (資料10)	7. 二重盲検平行群間用量比較試験。6-40 ヶ月の中等症から重症の気管支喘息を対象。ブデソニド 0.25mgX2/day, 1.0mgX2/day を 12 週間連続使用し比較した。いずれも効果があったが、初期治療としては 2.0mg/day 群の方が優れていた。
8. Pedersen S and Hansen OR: Dose	8. 二重盲検クロスオーバー用量比較試験。18 名の 6-15 歳の中等症気管支喘



<p>response relationships to nebulized budesonide in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med 1997;155(Suppl):A268 (資料 11)</p> <p>9. Pedersen S, Ramsgaard-Hansen O, Nikandes K: Budesonide suspension for nibulisation in children with asthma. Eur Resp J 1989;2(Suppl 8):647S (資料 12)</p> <p>Case series</p> <p>1. Hultquist C: Letter Lancet 1989; i: 380 (資料 13)</p> <p>2. De Jongste JC, Duiberman EJ: Nebulised budesonide in severe childhood asthma. Lancet 1989; i: 1388 (資料 14)</p> <p>Case report</p> <p>1. Godfrey S, Avital A, Rosler A, et al.: Nebulised budesonide in severe infantile asthma. Lancet 1987; ii: 851-852 (資料 15)</p> <p>副作用関連</p> <p>1. Wolthers OD, Pedersen S: Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double blind trial. Br Med J 1991; 303: 163-165 (資料 16)</p> <p>2. Agertoft L and Pedersen S: Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:178-183 (資料 17)</p> <p>3. Reid A, Murphy C, Steen HJ, et al.: Linear growth of very young asthmatic children treated with high-dose nebulized budesonide. Acta Paediatr 1996; 85: 421-424 (資料 18)</p> <p>4. Agertoft L and Pedersen S: Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N Engl J Med 2000; 343:1064-1069 (資料 19)</p> <p>5. The childhood asthma management program research group: Longterm effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. N Engl J Med 2000; 343:1054-1063 (資料 20)</p>	<p>息を対象。0.5, 1.0, 2.0mg をそれぞれ 1 日 2 回吸入 4 週間連続をクロスオーバーにて比較。肺機能改善、運動誘発喘息予防、尿中コルチゾル排泄減少において用量依存性があった。</p> <p>9. 二重盲検クロスオーバー用量比較試験。6 歳以上の軽症～中等症、18 名の気管支喘息患者を対象。0.5, 1.0, 2.0mg のブデソニドを 1 日 2 回吸入 4 週間連続使用しクロスオーバーにて比較。症状スコア、肺機能、運動誘発喘息はいずれも改善。FEV1.0, FMEF、尿中コルチゾルは 2mg, 4mg 群にて有意に減少。</p> <p>ケースシリーズ</p> <p>1. 10 名の 1-5 歳の患者。1mgX2/day のブデソニド吸入にて、開始前 51 回の発作が開始後 2-3 ヶ月で 6 回に減少。</p> <p>2. 56 名の 7-76 ヶ月の既存の治療ではコントロール不良の患者。平均 0.8mg/day で 1-17 ヶ月間継続。27 名が著効、20 名が有効であった。5 名の経口ステロイド依存例は全例その必要がなくなった。</p> <p>症例報告</p> <p>1. 生後 9 ヶ月発症の経口ステロイド依存重症喘息に対し、19 ヶ月時にブデソニド 1mgX2/day 吸入を開始後約 2.5 か月で経口ステロイドは中止できた。血中コルチゾル、成長ホルモンの値もほぼ正常化した。</p> <p>副作用関連</p> <p>1. 無策二重盲検クロスオーバー用量比較試験。15 名の 6-13 歳の軽症気管支喘息。ブデソニド用量 200µg, 800µg/day そしてオープンで 400µg/day をそれぞれ 18 日間用いた。この短期間の使用で、下肢の伸長速度はプラセボ使用時期に比較して明らかに減少した。用量関連であった。</p> <p>2. 横断研究。ブデソニド吸入を 3-6 年継続している 157 名の持続型喘息 (5-16 歳) の総骨ミネラル密度(BMD)、総骨ミネラル容量(BMC)、総骨カルシウム(TBC)、体組成をステロイドを用いていない喘息児と比較した。各パラメーターにおいていずれも対照との差は無かった。</p> <p>3. オープン試験。3 歳未満の重症気管支喘息児 40 名において、ブデソニド吸入(1-2mg/day)を最低 6 ヶ月間施行。前後において平均身長との比較値の変化を比較した。治療前の低値は治療後平均へ近づく変化がみられた。</p> <p>4. 前方視研究。平均 9.2 年間ブデソニド吸入を継続した気管支喘息患児で、成人身長に達したものは目標値との差が+0.3cm で、ステロイドを用いなかった気管支喘息患児では-0.2cm であった。ブデソニド吸入開始後 1 年間は伸長速度の低下はあるが、最終成人身長との関連は無かった。</p> <p>5. 無作為割り付け試験。5-12 歳の 1041 名の軽症～中等症患児をブデソニド(400µg/day)、ネドクロミル(16mg/day)、プラセボ群に割り付け、4-6 年継続治療をした。ブデソニド群はプラセボ群に比べ有意に気道過敏性が低く、入院も少なく、気管支拡張薬の使用も少なかった。しかし平均身長増加は 1.1cm 少なかったが、この差は最初の年に生じていた。</p>
<p>その他の試験 (国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)</p>	
<p>著者、雑誌名、ページ、発行年など</p>	<p>記載内容のサマリー</p>
<p>6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか</p>	
<p>臨床現場の必要性</p>	<p>必要性に関するアンケートでは、日本小児アレルギー学会評議員 76 名中 63 名が回答し、そのうち 59 名 (93.7%) が必要であると回答。</p>
<p>開発が行われなかった理由</p>	
<p>7. どのような開発が適切であると考えられるか</p>	
<p>開発へのアプローチ法</p>	<p>その根拠</p>

8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
日本小児アレルギー学会 理事長 西間 三馨	厚生労働省医政局研究開発振興課 課長 遠藤 明	早期認可に関する要望書を提出 アストラ・ゼネカにおいては治験を準備中

厚生労働科学研究費補助金 (医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

平成 15 年度研究報告書

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(H15-リスク-004)

(主任研究者) 大西鐘壽 (香川医科大学名誉教授、高松短期大学教授)

小児医薬品調査研究班による研究報告書

## 6. 日本先天代謝異常学会

### 研究課題

「必要不可欠の医薬品の優先順位の選定基準の策定とそれによる絞込み、小児臨床治験ネットワーク構築」

(小児医薬品調査研究班代表委員) 青木 継稔 (東邦大学医学部)

### 研究要旨

先天代謝異常症あるいは遺伝性代謝疾患患者 (児) の治療に必要な医薬品について、プライオリティリスト 9 品目を最終的に選定し、優先順位を決定した。順位は 1) 酢酸亜鉛、2) 塩化レボカルニチン、3) アルギニン製剤、4) テトラヒドロピオプテリン、5) ムコ多糖症 I 型治療薬、6) ムコ多糖症 II 型治療薬、7) 糖原病 II 型治療薬、8) Fabry 病治療薬 (2 剤) とした。平成 13 ~ 15 年の間に製薬企業の協力を得られた酢酸亜鉛、市販に至った Fabry 病治療薬、治験申請の最終段階に入ったものなど小児の難病治療への着実な進歩が認められた。

### (研究協力者)

井田博幸 (東京慈恵会医科大学小児科)

古賀靖敏 (久留米大学医学部小児科)

大浦敏博 (東北大学大学院医学研究科

吉田一郎 (久留米大学医学部小児科)

小児病態学)

山口之利 (東邦大学医学部第二小児科)

### A. 研究目的

先天代謝異常症や遺伝性代謝性疾患に含まれる疾患の数は多いが、ほとんどの疾患の根本的治療法が困難とされてきた。しかし、古くから食事療法、薬物療法が、近年では酵素補充療法、移植医療、再生医療など、進歩を示している。それらにより単に生命の存続ではなく患者の QOL の向上と長期生存可能などその質も高まってきている。一方、これら先天性代謝疾患は発症頻

度が低いため治療法が開発されたり、QOL の向上に連なる新しい方法が発見されても収益性に欠けるため医薬品としての開発を製薬メーカーや企業は望まない。治療者は、患児 (者) や家族の同意を得て、さらに院内倫理委員会の許可を得て、研究費などから医薬品等を捻出するといった個人的な努力と経済的負担をして患児の治療に当たっているのが現状であり、保健医療制度の大きな矛盾の狭間にある。本研究では過去 2

年に引き続き、薬物治療上重要な適応外医薬品をリストアップし、吟味し、候補薬についての十分な情報の収集を行ってきた。それをもとにプライオリティリストを作成し、一部の医薬品については個別に製薬メーカーと交渉を続けてきた。最終的には希少疾患の治療薬の認可に向けてエビデンスを整理した。

## B. 研究方法

研究代表委員および各研究者は、それぞれ専門的な立場から分担し調査・研究を行った。(1) 酢酸亜鉛(青木継稔、山口之利)、(2) L-カルニチン(大浦敏博・吉田一郎)、(3) アルギニン製剤(古賀靖敏)、(4) テトラヒドロピオプテリン(大浦敏博)(5) 各ライソゾーム病(井田博幸)について検討し、プライオリティリスト(チェックリスト;別掲)を作成し、また認可・申請について各製薬会社と積極的に交渉を行った。

## C. 研究結果

先天代謝異常症や遺伝性代謝疾患および関連疾患の治療に必要な医薬品について、今回、最終的な絞込みを行い、優先順位をつけて9品目に決定した。以下順位ごとに示す。

(1) 酢酸亜鉛(米国での市販名; Galzin) Wilson病の治療薬。本邦では認可されていないが欧米では広く使用され、患者のQOL(D-ペニシラミンなどのキレート薬のような副作用もなく、安価でかつ銅制限食のおおいなる緩和が見込める)を大いに向上させる。今年度までに(株)ノーベルファーマ社(塩村仁社長)が本品の治療に向けて全面的な協力を申し出てくれたため、

現在オーファン申請をすませ、また医師主導型の治験に向けて具体的な準備に入っている。

(2) 塩化レボカルニチン(市販名; エルカルチン) 本邦において有効と考えられる対象疾患: 二次性カルニチン欠損症、カルニチントランスポーター異常による全身性カルニチン欠乏症、グルタール酸尿症、脂肪酸 $\beta$ 酸化障害症、尿素サイクル異常症、Reye症候群、SIDS、バルプロ酸使用症例、ミトコンドリア異常症、重症ミオパチー、特発性心筋症、血液透析、腎不全、肝硬変、肝不全(特に小児科領域)などがあるが国内では適応外使用となっている。日本での適応はプロピオン酸血症とメチルマロン酸血症に伴う二次性カルニチン欠損のみ。まず、絶対的適応になるのは primary carnitine deficiency(トランスポーターの異常)で、それ以外の適応拡大として有機酸、脂肪酸代謝異常症や尿細管障害、薬剤、透析などによる二次的欠損症が必須と考える。現在製造元の大塚薬品へ適応外使用を検討中している。上記の適応外使用にあたってのエビデンスは十分であり早期の実現が望まれる。

(3) アルギニン製剤(市販名; アルギU) ミトコンドリア脳筋症、特に脳卒中発作とその予防に十分なエビデンスあり。直ちに適応外使用を取れる状態である。しかし製薬会社(味の素)は申請に向けて消極的であり現在も検討が続いている。

(4) テトラヒドロピオプテリン、BH4(市販名ピオプテン) 高フェニルアラニン血症 BH4 欠乏性異型高フェニルアラニン血症、鑑別のための BH4 負荷試験に対しての適応拡大を望む。BH4 に関しては米国では