

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

**9. 日本小児感染症学会**

研究課題 小児等の感染症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

(小児医薬品調査研究班代表専門委員)

阿部敏明 (国立のぞみの園)

**研究協力者**

内山 聖、浅野喜造、加藤達夫、佐藤吉壮 (日本小児感染症学会薬事委員会)

**A. 研究目的** 小児等の感染症罹患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を資料収集及びその解析、実践的応用を通して行う事を目的とする。

**B. 研究方法**

- (1) 日本小児感染症学会内に専門の薬事委員会 (阿部敏明、浅野喜造、内山 聖、加藤達夫、佐藤吉壮) を中心として、役員、運営委員に対するアンケート (1) を実施した。
- (2) アンケートを通して今日的に最も当該学会にとって重要な薬のリストアップを行い、その薬に関する薬事的な現状を検討した。
- (3) リストアップされた薬に関し現状を薬事的に検討しその詳細な報告書を作成する。オフラベル薬の場合には、その適正使用の方策を検討した。
- (4) また、役員および運営委員全員にそれぞれの施設および関連施設における 1 週間の処方薬を出来るだけ多くの記載を求めるアンケートにより、日常的に用いられている薬をリストアップし、それらの使用説明書における小児への使用を検討した。

**C. 研究結果**

- (1) アンケート結果：アンケートの回収は 48 人中 21 人 (38%、去年は 48%) であった。表 1 に示すように回答者によって問題意識に大きな違いがあり、オフラベルの薬でも実際には使用し問題は生じていないことから、日常の臨床の場では問題を生じていないと考える医師からよりよい薬を合法的に使用することに気を配る医師まで存在していたことが読み取れた。海外で既に治験が実施されていて日本でも進めることが望ましい薬は 1 薬のみであった。表 1 に示されるようにアンケートへの回答の off-label

薬としてリストアップされているのは、特定の疾患への効能拡大を求めていたが、これらの疾患には小児に特有な疾患もふくまれていた。今年度に得られたアンケートの結果を薬事委員会で慎重に検討し、シナジスおよび細菌に対するワクチンの適用拡大や治験、を支援する案を運営委員会に提案し了承された。

- (2) シナジスの検討：シナジスに関しては、RS ウイルス感染症である細気管支炎や肺炎に罹患した **high risk** 児への使用が認められているが、細気管支炎などは健康な乳幼児にも罹患し重篤な症状を示すとともに気管支喘息などの後遺症を起こすことが多いことからその使用適用の範囲を新生児や心疾患患児などの **high risk** 児から細気管支炎に罹患する小児(乳幼児を含む)へと拡大することを検討した。細気管支炎はRS ウイルスによって引き起こされる疾患であるが、起因ウイルスであるRS ウイルスは肺炎などを含む下気道炎を引き起こし重篤な疾病を引き起こす。RS ウイルスによる感染症は重篤になるが、酸素吸入を含む全身管理で経過を観察するのみで特異的な治療法がなかった。

しかし、RS ウイルスを中和し融合を阻害するRS ウイルスのF タンパクの抗原部位A 領域に特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体(2-5)が開発され欧米におき **high risk** 児へのRS ウイルス感染症の発症、重症化が防げることが証明され臨床的にも利用されるようになってきた(6, 7)。わが国においても開発が進められ **high risk** 児への使用が可能になってきている。しかし、現在は **high risk** 児以外のRS ウイルス感染児への使用は承認されていないので、臨床の現場においては **high risk** 児以外の乳児への感染症例も多く治療に難儀する場合も多いことから、このような児への使用も必要であると考えられた。当該製薬会社への薬事委員会委員による積極的な打診をしたところ、欧米においても現時点では **high risk** 児以外には適応が得られていないこと、また健康感染児では重篤にならない場合も多いことなどから新たな治験には積極的ではない印象が得られたので、本薬の脱 off label は困難であると考えられた。

- (3) 同様に細菌ワクチンを販売している製薬会社の返事は、細菌ワクチンの件は現在治験が進行中であり、使用可能となる可能性が大きいので、学会からの後援は望まないとの事であった。

- (4) 臨床の場での使用薬の現状

表2に示すように28名の委員から319件の薬が示された。その内訳は小児への使用が、合法的に認可されていたのは38%に止まっていた。使用経験がない(11%)、使用経験が少ない(21%)、安全性が確立していない(12%)、記載なし(5%)、年齢その他の条件付(14%)などであった。同一薬品の場合でも剤形によって使用条件には違いが見られていた。

## D. 考察

- (1) 今回の研究期間におき、日本小児感染症学会の役員への臨床薬理学的な問題点

についてのアンケートを実施し、その関心事に関し薬事委員会で検討しオフラベル薬シナジスおよび細菌ワクチンを決定し、製薬会社との脱 off label の可能性に関する予備折衝を行ったが、種々の理由により(前記)現時点では新たな適応の拡大を求めることは困難であると考えられた。

- (2) 今回の実際の使用薬は、多くの off-label 薬が含まれていたことが明らかとなった。しかし、実際に処方などを受け持つ医師の側にそのような薬を使用しているとの意識はないことも分かった。しかし、日常的に使用している際に、特段の問題や不便などを生じていないのでこれらの薬の脱 off-label 化を実施して合法的な使用を積極的に進めることの重要性は感ぜられなかったことが問題であると考えられた。本調査におき、本学会会員が専門医として日常的に投与されている薬に置き剤形によっても投与の条件が異なる場合もあることが示された。実際に診療に当たる医師などは、この点にまでも注意を払って処方することが求められていることになるが、臨床の現場では殆ど関心が払われていない場合が多いと思われた。
- (3) 運営委員を含む役員への off-label 薬への担当領域等の情報収集への協力が十分に得られないので実施は困難であるが引き続き検討を行う予定である。これらのことから明らかであるが、会員及び役員の本プロジェクトへの理解が十分に得られているとは言えず、さらに会員・役員の関心・意欲を高める努力が必要である。

## E. 結論

小児への合法的な投薬を安心して行う為には利用者である小児科医の一層の自覚と今後ともに関係省庁と当該製薬会社への働きかけが欠かせないと考えられた。

## F. 研究危惧情報

なし

## 文献

(1) 阿部敏明、浅野喜造、内山 聖、加藤達夫、佐藤吉壮. 小児等の感染症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 厚生科学研究費補助金(厚生労働省医薬安全総合研究事業、主任研究者大西鐘壽) 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 2003

(2) Press E, and Hogg N. The amino acid sequences of the Fd Fragments of Two Human gamma-1 heavy chains. *Biochem J* 1970; 117: 641-660.

(3) Takahashi N, Noma T, and Honjo T. Rearranged immunoglobulin heavy chain variable region (VH) pseudogene that deletes the second complementarity-determining region. *Proc Nat Acad Sci USA* 1984; 81: 5194-5198.

(4) Bentley D, and Rabbitts T. Human immunoglobulin variable region genes - DNA

sequences of two V $\lambda$  genes and a pseudogene. *Nature* 1980; 288: 730-733.

( 5 ) Beeler JA, and Van Wyke Coelingh K. Neutralization epitopes of the F Protein of Respiratory Syncytial Virus: Effect of mutation upon fusion function. *J Virology* 1989; 63: 2941-2950.

( 6 ) Johnson S, Oliver C, Prince GA, et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1997; 176:1215-1224.

( 7 ) Malley R, DeVincenzo J, Ramilo O, et al. Reduction of Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Tracheal Aspirates in Intubated Infants by Use of Humanized Monoclonal Antibody to RSV F Protein. *J Infect Dis* 1998; 178: 1555-1561.

( 8 ) The IMPact RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics* 1998; 102: 531-537.

表1 平成15年度off-label薬アンケート結果

委員	オフラベル薬名	治験薬名 (日本)	治験薬名 (欧米)
1	—	ミカファンギン	—
2	リファジンcap		—
3	—	不活化ポリオワクチン MMRワクチン MRワクチン Hibワクチン 日本脳炎ワクチン	—
4	メロベン リバピリン	SA-001 (治験)	—
5	—	Coly-Mycin® M Parenteral	—
7	ファンガード	—	—
8	ガスコン オノン セバミットR ガスター セルセプト	—	—
9	①ユナシンS適応拡大 ②カルベニン、クラリス、スバラ、 ハベカシン適応拡大 ③ゾピラックス注射薬 ピクロックス適応拡大 ④イムノマックス適応拡大 IL-12レセプター欠損症に適応なし ⑤ビルトリシド適応拡大 ⑥エンドキサソ適応拡大 ⑦ソルメドロール適応拡大	①MMRワクチン ②Hibワクチン ③不活化ポリオワクチン ④組織培養日脳ワクチン	①ロタウイルスワクチン
12	チエナム (新生児) メロベン (新生児) シプロキサソ	FK467	—
13	ファンガード	ファンガード	—
15	メロベン タゴシッド テリスロマイシソ	—	HMR3647
17	高抗体価ベニロン治療 ァグロブリン デカドロン クラリスDS		
18	シンメトレル (小児) オセルタミビル (0歳) オセルタミビル (予防) ザナミビル (小児) アシクロビル (予防) ウリナスタチソ (川崎病)	日本脳炎ワクチン 日本脳炎ワクチン	—

(注) 委員番号の6, 10, 11, 14, 16はいづれの欄も空白のため削除した。

表2 使用薬の内訳

		%
記載なし		2
小児、新生児の用法用量記載なし	1	3
使用経験なし	2	11
使用経験少ない	3	21
安全性確立していない	4	12
年齢制限の記載あり	5	2
条件付		12
可能		38

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

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

10. 日本小児呼吸器疾患学会

研究課題「小児呼吸器領域における適応外医薬品に関する研究」

(小児医薬品調査研究班代表委員)

井上壽茂 (住友病院小児科 主任部長)

**研究要旨：**日本小児呼吸器疾患学会運営委員に対するアンケート結果に基づき、エピネフリンのクループ症候群に対する適応追加を検討したが、製薬企業にその意思は確認できなかった。吸入療法に関わる吸入器具の標準化の問題については文献検索を行い薬剤特性により同一薬剤であっても吸入器具の違いにより噴霧効率が著しく異なる場合のあることが一部の薬剤で確認されていることが明らかとなった。新たな吸入薬剤の開発にあたっては同時に吸入器具との適合性を検討する必要があると考えられる。本年度新たに定量噴霧式吸入ステロイド薬であるフルチカゾンの乳幼児喘息への適応拡大を促進するためチェックリストの作成を行った。

(研究協力者)

長谷川久弥 (松戸市民病院新生児科)

西間三馨 (国立療養所南福岡病院院長)

岡田賢司 (国立療養所南福岡病院小児科医長)

中川雅生 (滋賀医科大学小児科講師)

国内外のほとんどすべての小児科学の教科書には第一選択としてエピネフリンの皮下注射または吸入が記載されており、臨床現場でも広く使用されている。そこで製薬企業と交渉を持ったが、①古くから確立した治療法となっているため評価に耐える臨床試験はほとんど行われていない、②これまで臨床的に問題となった事例がない、③添付文書に適応疾患として耳鼻咽喉科領域における粘膜の充血・浮腫の記載がありクループ症候群はこの範疇に入ると考えらるなどの理由により敢えて適応追加を行う意思がないと思われる対応であった。したがって、これ以上の働きかけの必要性に疑問が生じチェックリストの作成等は断念した。

呼吸器疾患に対する吸入療法の位置づけの重要性に鑑み、医薬品自体ではないが、小児における適切な吸入療法の確立を目指した吸入器具の開発・導入、器具特性の標準化などを推進することの必要性を指摘してきた。個々の吸入機器に関し吸入モデルを用いた噴霧効率の検討は適宜行われているが、必ずしも標準化されているとはいえず製造企業独自のデータが公表されているものがほとんどである。このような現状を憂慮した欧州呼吸器会議 (European Respiratory Society) ではネブライザーにより発生する粒子径や噴霧量測定に関する測定方法を標準化した<sup>1)</sup>。これに伴い EU 内

## A. 研究目的

小児呼吸器疾患学会として特異性の高い医薬品は意外と少なくこれまで懸案であった 1) エピネフリンの適応としてクループ症候群の追加、2) 吸入療法を有効、安全に行うための吸入器具の標準化ならびに吸入薬剤との適合性の検討の必要性について引き続き検討を行う。また、新たに定量噴霧式吸入ステロイド薬であるフルチカゾン (フルタイドエア:FP-pMDI) の 5 歳未満の乳幼児喘息への適応拡大を早急に進めるための検討を行う。

## B. 研究方法と結果ならびに考察

エピネフリンは気管支喘息と百日咳に基づく気管支けいれんの緩解が適応として記載されているが、クループ症候群の記載は見られない。しかし、クループ症候群に伴う気道狭窄の軽減を目的とした治療として、

ではメーカーによる測定結果の明記が義務化された。わが国においても何らかの対応が求められる。

同一薬剤において用いる吸入機器の違いが肺内沈着ならびに臨床効果に与える影響については村山ら<sup>2)</sup>や黒坂<sup>3)</sup>により検討されており、機種による変動が大きいことが示されている。

また、MRSA 感染対策に有用な薬剤であるテイコプラニンは噴霧による局所投与が困難との情報のため吸入療法は行われていない。確かに薬剤の表面張力のため従来型の超音波ネブライザーは噴霧不能で、コンプレッサー式ネブライザーでも噴霧効率が著しく不良であった。しかし近年開発されたふるい式超音波ネブライザーでは効率よく噴霧可能であることを示し、テイコプラニンの吸入療法の可能性を示唆した報告がみられる<sup>4)</sup>。このような薬剤の特性によって用いる吸入器具の差異により噴霧効率が異なることを示した報告は必ずしも多くないが、適切な吸入療法の発展のためには「薬剤開発ならびに吸入機器の開発」においては十分注意が必要である。

吸入ステロイド薬は気管支喘息における長期管理薬として中心的薬物と位置付けられている。乳幼児においてもその必要性が確認され小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2002<sup>5)</sup>では軽症持続型からの使用が勧められている。現在、わが国では定量噴霧式吸入であるベクロメサゾンが広く用いられてきたが、医療用フロン (CFC) の全廃が目前に迫り、一部 CFC 製剤の製造中止が決定し、早晚 CFC 製剤は市場から撤退を余儀なくされている。このような状況を踏まえ吸入ステロイド薬の主流は定量ドライパウダー製剤に変換されており、一部代替フロン (HFA) を用いた製剤への変更が行われている。乳幼児に対する吸入ステロイド薬の導入には従来から様々な問題があり、ネブライザー吸入可能な吸入ステロイド薬であるブアソニド懸濁液の開発が進められている。しかし、ネブライザー吸入であるため高額な吸入機器の購入が必要であること、吸入のための時間が比較的長く必要で、携帯に不便であることなどから、定量噴霧式吸入可能な製剤の開発が望まれる。そのためには、現在 5 歳以上の小児で使用可能な吸入ステロイド薬の HFA 製剤であるフチカゾン (フルタイド・エア) の 5 歳未満への適応拡大を早急に図る必要があると考え、日本小児アレルギー学会と共同でチェックリストの作成を行った。

## C. 総括

日本小児アレルギー学会と協力して取り組んだブアソニド吸入懸濁液については平成 15 年度に臨床治験が開始され、平成 16 年度中には治験成績がまとめられる予定まで進んでいる。

その次にプライオリティーの高い薬剤としてグループ症候群に対するエビネフリンの適応拡大を目指したが前述したような状況で更なる取り組みの意義は低下したと判断した。

代わりに気管支喘息の治療薬として極めて重要な位置を占める吸入ステロイド薬の乳幼児に適應できるものがなくなる可能性を受けて、5 歳以上の適應しかないフルタイド・エアの 5 歳未満児への適応拡大を図ることを目的にチェックリストの作成を日本小児アレルギー学会と共同で行った。

吸入療法の適正な普及を図るために吸入器の機種による吸入効率、薬剤との相性などに関する文献的検討を試みた。わが国においては未だ各医療機器メーカーが独自に測定した機器の機能を表示しているが、欧米では学会主導で吸入器により生成される粒子径や噴霧効率を測定する標準方法を明確化し、消費者が安心して吸入療法を行えるように対応している。わが国においても適切な吸入療法の普及を図るためには何らかの対応が必要であると考えられる。

## 参考文献

- 1) Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 18: 228-242, 2001
- 2) 村山史秀, 亀田誠, 高松勇, 他. 電動式ネブライザー 3 機種によるエアゾル肺内沈着率の比較. *アレルギー* 45: 28-33, 1996
- 3) 黒坂文武. 5 種類の電動ネブライザーのサルブタモール吸入による気管支拡張効果の比較. *日児会誌* 103: 447-450, 1999
- 4) 吉山友二, 山本恵子, 矢崎知子, 他. テイコプラニンの超音波ネブライザー噴霧特性と表面張力. *耳展* 45 (補 1): 55-58, 2002
- 5) 西間三馨, 古庄巻史監修. 小児気管支喘息治療管理ガイドライン 2002. 協和企画, 東京, 2002

プロピオン酸フルチカゾン

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・商標名）	プロピオン酸フルチカゾン・フルタイド
b. 剤型	吸入剤（ディスカス・ロタディスク・エアー）
c. 市販されている剤型で対応可能か	はい いいえ
d. 対象年齢	1～4 歳
e. 効能・効果、対象疾患	成人と同一か はい 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、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？）	数百人と推定される
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	グラクソ・スミスクライン（株）
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"/> 無 承認年月日 1998 年 9 月 30 日 小児での承認 <input checked="" type="checkbox"/> 無 承認年月日 2001 年 10 月 2 日 開発状況（製剤追加の場合も含む）
c. 海外での開発・販売企業	グラクソ・スミスクライン（株）
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"/> 無 承認年月日 1993 年 2 月(英国) 小児での承認 <input checked="" type="checkbox"/> 無 承認年月日 1993 年 2 月(英国) 1～4 歳での承認国 オーストリア、ベルギー、デンマーク、フィンランド、フランス、ギリシャ、アイスランド、イタリア、ルクセンブルグ、オランダ、スペイン、オーストラリア、他
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	フルタイド
b. 効能・効果、対象疾患	気管支喘息
c. 用法・用量	成人には、プロピオン酸フルチカゾンとして通常 1 回 100 $\mu$ g を 1 日 2 回吸入投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は 800 $\mu$ g を限度とする。 小児には、プロピオン酸フルチカゾンとして通常 1 回 50 $\mu$ g を 1 日 2 回吸入投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は 200 $\mu$ g を限度とする。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	注) 小児に関連する記載 【使用上の注意】 7. 小児等への投与 (1) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。長期間投与する場合には投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節することとし、身長等の経過の観察を十分行うこと。また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。 (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は 4 歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
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点があるのか	医療用フロンの使用禁止に伴う CFC-BDP 製剤の市場撤退により、本邦において 4 歳以下の小児に対して、明かに投与可能な吸入ステロイド薬が存在しなくなる。 参考) ベコタイド 使用上の注意の記載内容 【使用上の注意】 6. 小児等への投与 (3) 低出生体重児、新生児、乳児又は 5 才以下の幼児に対する安全性が確立されていないので、慎重に投与すること
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	承認状況：1996 年 3 月承認（商品名:FLOVENT） 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患

	<p>気管支喘息の予防療法としての維持療法 経口ステロイドの減量または離脱</p> <p>用法・用量 (成人および12歳以上の小児) 前治療に応じて以下の開始用量(最大推奨用量)が推奨される。 前治療が気管支拡張薬単独: 100<math>\mu</math>g(500<math>\mu</math>g)を1日2回 前治療が吸入ステロイド薬: 100~250<math>\mu</math>g(500<math>\mu</math>g)を1日2回 前治療が経口ステロイド薬: 1000<math>\mu</math>g(1000<math>\mu</math>g)を1日2回 (4~11歳の小児) 推奨開始用量(最大推奨用量) 50<math>\mu</math>g(100<math>\mu</math>g)を1日2回</p> <p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 (低年齢児に関する記載) 4歳未満の小児における安全性・有効性は確立していない。</p>
英国の状況	<p>承認状況: 1993年2月承認(商品名: Flixotide)</p> <p>添付文書の記載内容: 効能・効果、対象疾患 気管支喘息の予防的治療</p> <p>用法・用量 (成人および16歳以上の小児) 100~1000<math>\mu</math>gを1日2回 患者は重症度に応じて以下の適切な量で吸入を開始すること 軽症: 100~250<math>\mu</math>gを1日2回 中等症: 250~500<math>\mu</math>gを1日2回 重症: 500~1000<math>\mu</math>gを1日2回 (4歳以上の小児) 50~200<math>\mu</math>gを1日2回</p> <p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 低年齢児に関する記載なし</p>
フランスの状況 (1~4歳の適応あり)	<p>承認状況: 1993年11月</p> <p>添付文書の記載内容: 効能・効果、対象疾患 持続性喘息の継続的抗炎症治療</p> <p>用法・用量 成人 100~1000<math>\mu</math>gを1日2回 4歳を超える小児 50~200<math>\mu</math>gを1日2回 1~4歳 50~100<math>\mu</math>gを1日2回</p> <p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 低年齢児に関する記載なし</p>
オーストラリアの状況 (1~4歳の適応あり)	<p>承認状況: 1993年11月</p> <p>添付文書の記載内容: 効能・効果、対象疾患 成人および1歳以上の小児における気管支喘息の予防管理</p> <p>用法・用量 成人および16歳以上の小児 100~1000<math>\mu</math>g/日を1日2回 喘息の重症度に応じて以下の適切な量で吸入を開始すること。 軽症: 100~250<math>\mu</math>gを1日2回 中等症: 250~500<math>\mu</math>gを1日2回 重症: 500~1000<math>\mu</math>gを1日2回 1歳以上の小児 50~100<math>\mu</math>gを1日2回</p> <p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 低年齢児に関連する記載無し</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	フルタイドの喘息乳幼児に対するコクランレビューは現在のところ存在しない。

(全文は資料として添付)	
Cochrane Review の採用文献	(別添可)
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	6~15歳: step2(軽症持続型)以上でICSは第一選択薬 5歳以下: ICSはstep2から考慮、step3(中等症持続型)以上で第1選択薬
GINA2003	全年齢においてStep2以上の第1選択薬 4歳未満の小児には、MDI+フェイスマスク付きのスプレーが望まれる。
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)	
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
	これまでにPKデータの報告はない
2重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
①Bisgaard,H. et al. : Am J Respir Crit Care Med ,160:126-131,1999	多施設・ランダム化二重盲検、パラレル試験。用量比較試験。 12ヶ月~47ヶ月齢の喘息小児237例を対象に、FP50 $\mu$ g1日2回、FP100 $\mu$ g1日2回、またはプラセボに無作為に割付し12週間投与し、有効性・安全性を比較検討。いずれもMDI製剤を、ベビーヘラーを用いて吸入。FPは用量依存的に喘息症状を改善し増悪の出現を減少させた。両FP群とも優れた認容性を示した。
②Bisgaard,H. et al. : Chest,120: 1835-1842,2001	同上の症例を対象に費用効果について、デンマークのヘルスケアシステムを用いてレトロスペクティブに解析。FP100 $\mu$ g1日2回投与は気管支拡張剤単独の治療に比べ、費用効果に優れていた。
③Roorda,R.J. et al. : J Allergy Clin Immunol, 108:540-546,2001	2施設・ランダム化二重盲検、パラレル試験。 喘息症状のみられる12~47ヶ月齢の喘息小児におけるFP、200 $\mu$ g/日吸入の効果 をプラセボと比較(MDI+ベビーヘラーで吸入)。喘息症状が週3日以上みられ、 かつ4週間のRUN-IN期間の75%以上で症状がみられた患者(N=169)の場合、症 状のみられない日数はFP群で有意に増加した。家族歴のある喘息患者(N=213) についても、FP群において症状がみられない日数および喘息発作がみられない患 者の割合が有意に増加した。症状発現頻度の低い患者あるいは家族歴のない喘息 患者では、FPの有意な効果はみられなかった。
④Cirule,I. et al. : Eur Respir J,20(Suppl.38) ;219 s ,1446,2002	多施設・ランダム化二重盲検、パラレル試験。12ヶ月~47ヶ月齢の喘息小児160例 を対象に、FP100 $\mu$ g1日2回、またはプラセボに無作為に割付し12週間投与し、 有効性・安全性を比較検討した。いずれもMDI製剤を、ベビーヘラーを用いて吸 入した。結果、FP群はプラセボ群より有意に症状を減少させ、尿中コルチゾール 値に有意な影響を与えず優れた認容性を示した。
⑤Bisgaard,H. et al. : Pediatrics,113:e87e94,2004	多施設・ランダム化、オープン、パラレル試験。12ヶ月~47ヶ月齢の反復性の喘鳴 を呈する小児625例を対象に、FP100 $\mu$ g1日2回、またはクロモグリク酸ナトリ ウム(DSCG)5mg1日4回を無作為に割付し52週間投与し、有効性・安全性を 比較検討した。結果、FPはDSCGに比べ無症状日数など有意に優れた有効性を 示し、成長への影響や臨床上重要な副作用は認められなかった。
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)	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
	これまで行われていない
6. 臨床現場での必要性和、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	吸入ステロイドは喘息治療の中心的薬物であり、これまでCFC-BDPが用いられてい たが、医療用フロン(CFC)の全廃に伴い市場からの撤退が開始された。代替フロ ン(HFA)を用いた製剤が開発され成人、5歳以上の小児では広く用いられている が、5歳未満の小児での使用が認められておらず吸入ステロイドの普及が制限され臨 床上問題となる可能性がある。
開発が行われなかった理由	
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	その根拠

	フルタイムエアの市販後調査結果や5歳未満児での使用例を収集し、薬剤の安全性に関する情報を提供することで添付文書の内容を「5歳未満の乳幼児での安全性は確立していないので慎重に投与すること」程度のベコタイドと同等の記載内容に変更する。	
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

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

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

11. 日本小児栄養消化器肝臓学会

研究課題「小児消化器疾患における適応外使用医薬品の用量・用法の確立に関する研究」

(小児医薬品調査研究班代表委員)

豊田 茂(神奈川県衛生看護専門学校付属病院小児科)

研究協力者

乾 あやの(国際医療福祉大学附属熱海病院小児科)、須磨崎 亮(筑波大学医学部)、加藤晴一(東北大学医学部)、田原卓浩(たはらクリニック)

研究要旨

小児消化管疾患と肝胆道疾患における適応外医薬品のうち、難治性かつ再燃性のために成人にまでキャリーオーバーする疾患に関わるものを対象に検討した。その結果以下の様な成果を得た。

1)ヘリコバクター・ピロリ(*H. pylori*)除菌療法に関わる医薬品(プロトンポンプ阻害薬, アモキシシリン, クラリスロマイシン)

独自の除菌ガイドラインを作成し、全国多施設調査を行ってきた結果、その有用性を明らかにした。

2)慢性肝疾患の治療に関わる医薬品(強力ミノファージェン C, ウルソデオキシコール酸)

文献的な情報に検討を加え、小児薬用量を推察した。

3)小児炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎およびクローン病)に関わる医薬品

ワーキンググループによる診断と治療のガイドライン作成に向けて、潰瘍性大腸炎について全国主要施設を対象に現状での治療薬品を集計し、ガイドラインを作成した。本年はメサラジンについて検討した。

4)以上より、ランソプラゾール(プロトンポンプ阻害薬), 強力ミノファージェン C(グリチルリチン, グリシン, システイン配合薬), ウルソ(ウルソデオキシコール酸)およびペンタサ(メサラジン)についてチェックリストを作成した。メサラジンについては日本小児科学会より厚生労働省に適応拡大の要望書が提出された。

A. 研究目的

消化器系薬剤の種類は多岐にわたるが、そ

の多くは使用経験が少ないなどの理由により

安全性が確立していないため小児では適応

外となっている。小児消化管疾患と肝胆道疾患における適応外医薬品のうち、難治性かつ再燃反復性のために成人にまでキャリアオーバーする疾患に関わる医薬品を最重点に検討する。

## B. 研究方法

本学会員の参画している、あるいはワーキンググループにより組織された研究会である日本小児 *H.pylori* 研究会、日本小児 IBD 研究会、日本小児肝臓病研究会および日本小児消化管機能研究会などで診断と治療のガイドライン作成が進められている疾患に関わる医薬品をリストアップする。そして文献的に検討を加えた上、チェックリストを作成する。

## C. 研究結果

1) ヘリコバクター・ピロリ除菌療法に関わる医薬品(プロトンポンプ阻害薬、アモキシシリン、クラリスロマイシン)

すでに小児の除菌ガイドライン(案)を作成し、全国多施設調査を行った結果、治療の有効性を明らかにした。診断学的に尿素呼気試験や便中抗原の小児における有用性も指摘した。これらのことから小児におけるヘリコバクター・ピロリ感染症の診療手段を確立した。

2) 慢性肝疾患の治療に関わる医薬品(強力ミノファージェン C, ウルソデオキシコール酸)

強力ミノファージェン C, ウルソデオキシコール酸は急性、慢性を問わず、多くの小児の肝疾患に適用されている。昨年度は文献的な情報に検討を加え、小児薬用量を決定した。小児において強力ミノファージェン C は、文献的に1979年から使用されており、重篤な副作用は報告されていない。投与量については成人の最大量が 100ml/日で保険収載されて

いるが、2ml/kg 体重/日(最大 100ml/日)が適当と考えられる。またウルソデオキシコール酸は成人の最大投与量が 900mg/日で保険収載されているが、15mg/日(最大 900mg/日)が適当量と判断された。これに基づいてチェックリストを作成した。

3) 小児炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎およびクローン病)に関わる医薬品(メサラジン)

慢性炎症性腸疾患については、診断と治療のガイドライン作成に向けてワーキンググループとして組織化している。全国主要施設を対象に現状で使用されている薬剤について調査を終えたが、潰瘍性大腸炎についてはガイドラインが作成された(日本小児科学会雑誌印刷中)。メサラジンについては日本小児科学会より適応拡大に関する要望書が作成され、日清キョーリン製薬より小児への適応拡大申請の準備がなされている。

4) 以上述べた医薬品についてチェックリストを作成した。

## D. 考案

小児の消化器疾患に関わる医薬品についてはほとんどが適応外となっている。これは成人における消化器疾患との疾病構造上の差異によるものと思われる。

このため小児の消化器疾患には成人にはみられない疾患もあり、本研究においては将来的にキャリアオーバーする疾患に関わりを有す医薬品について検討してきた。

ヘリコバクター・ピロリ感染症は胃炎や潰瘍の発症に極めて重要な因子であり、また将来的に萎縮性胃炎や発癌への進展を惹起する可能性が示唆されている。わが国ではいまだ胃癌の発症率は高く、予防医学的見地からも小児期における治療の重要性を考慮する必

要がある。われわれはすでに多施設との研究グループを構成し、ガイドライン作成、診断法の確立そして治療の有効性について報告してきた。結果的に、小児においても成人と同様に除菌療法の有用性が明らかにされ、今後の適応が待たれる所である。一方、クラリスロマイシンの耐性菌が問題視されてきており、特に小児では成人より高率であることが示唆されているため、除菌療法の適応疾患や二次除菌法の確立などが急務である。

肝胆道疾患では、乳児胆汁うっ滞や慢性肝炎の治療法は未だ検討されるべき余地が残されている。新しいタイプのインターフェロン療法については将来的には治験などの方法が必要とされるが、グリチルリチン製剤とウルソデオキシコール酸は現在まで適応される頻度が極めて高い医薬品である。そして臨床経験より小児での安全性に問題となることはほとんど認められていない。今後も使用される頻度の高い医薬品として重要であり、適応拡大を目標としている。

小児の慢性炎症性腸疾患は難治であり、ステロイドや栄養障害などによる成長障害をきたすために問題視されている。これまで小児の治療指針が確立されていないため、潰瘍性大腸炎とクローン病の各ワーキンググループにより検討が進められてきた。現在までに潰瘍性大腸炎に関しては治療指針(案)が作成され、クローン病についても最終段階の検討に入っている。使用薬剤のうち、すでにメサラジンに関しては適応拡大のための申請準備となっている。

## E. 結論

小児消化器疾患に使用される医薬品のほとんどが適応外である。現在、成人領域へキャ

リーオーバーする疾患を中心に、ワーキンググループによる診断と治療のガイドライン作成に向けての努力がなされている。これらの中で、炎症性腸疾患の治療薬であるメサラジンについての要望書が日本小児科学会より提出され、適応拡大申請することになった。ヘリコバクター・ピロリ感染症の除菌治療については除菌ガイドラインとともに多施設治療成績が明らかにされており、医薬メーカーとの交渉が進められている。

## 文献

- 1) 加藤晴一, 小林昭夫, 杉山敏郎他. 小児の *Helicobacter pylori* 除菌療法に関するガイドライン(案)の提唱. 日本小児栄養消化器病学会雑誌 11:173-176, 1997.
- 2) Kato S, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in Japanese children with gastritis and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 116:A206, 1999.
- 3) Kato S, Ozawa K, Konno M, et al. Diagnostic accuracy of the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test for the childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 97:1668-1673, 2002.
- 4) 加藤晴一, 今野武津子, 豊田 茂 他. 第27回日本小児栄養消化器病学会講演抄録集 p. 52, 2000.
- 5) Kato S, Ozawa K, Okuda M et al. Accuracy of the stool antigen test for the diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection: A multicenter Japanese study. *Am J Gastroenterol* 98: 296-300, 2003.
- 6) 豊田 茂. *Helicobacter pylori* の薬剤耐性に関する検討. *こども医療センター医学誌* 31: 59-61, 2002.

- 7) 豊田 茂. 小児 *H.pylori* 感染診断における便中抗原の有用性に関する検討. こども医療センター医学誌 33: 59-61, 2004.
- 8) 友政 剛, 中里 豊, 清水俊明 他. 本邦における小児炎症性腸疾患の内科的治療の現状. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 16: 3-10, 2002.
- 9) 友政 剛. 小児潰瘍性大腸炎治療指針案. 厚生労働科学研究費補助金特定疾病対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班 分担研究報告書 19-22, 2003.
- 10) 今野武津子. 小児 Crohn 病治療ワーキング・グループ報告, 小児 Crohn 病治療ガイドライン作成にむけて. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 17: 16, 2003.
- 11) 今野武津子. 小児 Crohn 病治療ワーキング・グループ報告, Crohn 病の栄養療法. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 17: 17-19, 2003.
- 12) 豊田 茂, 高島典子. 小児 Crohn 病治療ワーキング・グループ報告, 小児 Crohn 病の静脈栄養法, 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 17: 20-21, 2003.
- 13) 米沢俊一. 小児 Crohn 病治療ワーキング・グループ報告, Crohn 病のステロイド療法. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 17: 22-23, 2003.
- 14) 三木和典. 小児 Crohn 病治療ワーキング・グループ報告, Crohn 病における免疫抑制療法. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 17: 24-25, 2003.
- 15) 中里 豊. 小児 Crohn 病治療ワーキング・グループ報告, metronidazole. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 17: 26-28, 2003.
- 16) 金子浩章, 友政 剛. 小児 Crohn 病治療ワーキング・グループ報告, Crohn 病に対する抗 TNF- $\alpha$  抗体 (infliximab) の現況. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 17: 29-30, 2003.
- 17) 根津理一郎. 小児 Crohn 病治療ワーキング・グループ報告, Crohn 病の外科治療 (肛門病変も含め). 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 17: 31-33, 2003.
- 18) 友政 剛, 小林昭夫, 牛島高介など. 小児潰瘍性大腸炎治療指針案. 日本小児科学会雑誌 (投稿中)

グリチルリチン

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・商標名）	グリチルリチン、グリシン、システイン配合剤・強力ネオミノファーゲンシー																					
b. 剤型	注射剤																					
c. 現在市販されている剤型で 対応可能か	はい・いいえ																					
d. 対象年齢	生後 2 ヶ月～18 歳																					
e. 効能・効果、対象疾患	湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚掻痒症、薬疹・中毒疹、口内炎、小児ストロフルス、フリクテン 慢性肝疾患における肝機能異常の改善 成人と同一か否か：はい・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・いいえ（はいの場合は以下に記載）																					
f. 年間症例数の予測 （5 万例を越えるか）	不明（5 万人は越えないものとする）																					
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況																						
a. 国内での開発・販売企業	株式会社ミノファーゲン製薬																					
b. 国内での成人および小児の 開発状況	成人での承認：有（昭和 32 年 7 月 24 日） 小児での承認：無 開発状況（製造追加の場合も含む）：無																					
c. 海外での開発・販売企業	株式会社ミノファーゲン製薬																					
d. 海外での成人および小児の 開発・承認状況	主な外国での販売状況／発売年																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売国</th> <th>発売年</th> <th>承認状況</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヨーロッパ</td> <td>—</td> <td>フェーズⅢ</td> </tr> <tr> <td>中国</td> <td>1997</td> <td>成人承認あり</td> </tr> <tr> <td>台湾</td> <td>1984</td> <td>成人承認あり</td> </tr> <tr> <td>インド</td> <td>1995</td> <td>成人承認あり</td> </tr> <tr> <td>インドネシア</td> <td>2000</td> <td>成人承認あり</td> </tr> <tr> <td>韓国</td> <td>1992</td> <td>成人承認あり</td> </tr> </tbody> </table>	販売国	発売年	承認状況	ヨーロッパ	—	フェーズⅢ	中国	1997	成人承認あり	台湾	1984	成人承認あり	インド	1995	成人承認あり	インドネシア	2000	成人承認あり	韓国	1992	成人承認あり
販売国	発売年	承認状況																				
ヨーロッパ	—	フェーズⅢ																				
中国	1997	成人承認あり																				
台湾	1984	成人承認あり																				
インド	1995	成人承認あり																				
インドネシア	2000	成人承認あり																				
韓国	1992	成人承認あり																				
3. 日本の添付文書の記載内容																						
a. 商標名	強力ネオミノファーゲンシー																					
b. 効能・効果、対象疾患	湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚掻痒症、薬疹・中毒疹、口内炎、小児ストロフルス、フリクテン、慢性肝疾患における肝機能異常の改善																					
c. 用法・用量	通常、成人には 1 日 1 回 5～20mL を静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 慢性肝疾患に対しては 1 日 1 回 40～60mL を静脈内に注射または点滴静注する。年齢、症状により適宜増減する。なお、増量する場合は 1 日 100mL を限度とする。																					
d. 使用上の注意、慎重投与、 禁忌等の記載内容	禁忌 (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)アルドステロン症の患者、ミオパシーのある患者、低カリウム血症の患者 [低カリウム血症、高血圧症等を悪化させるおそれがある] 慎重投与 高齢者 [低カリウム血症等の発現率が高い] ([高齢者への投与]の項参照)																					
e. その他の問題点	無																					
f. 現在の記載でどういう現実 的な問題があるか	無																					
4. 海外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）																						
ヨーロッパ	記載内容：— 承認状況：フェーズⅢ																					
中国	記載内容：日本と同じ 承認状況：成人承認あり																					
台湾	記載内容：肝機能改善、薬物アレルギー																					

	承認状況：成人承認あり
インド	記載内容：亜急性肝疾患治療 承認状況：成人承認あり
インドネシア	記載内容：日本と同様 承認状況：成人承認あり
韓国	記載内容：慢性肝疾患における肝機能異常の改善 承認状況：成人承認あり
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（全文は資料として別添）	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
慢性肝炎診療マニュアル	C型肝炎の治療法、その他の治療法として、IFN無効例に対し、強力ネオミノファーゲンシーの投与でALTを低値に保つ治療法が記載されている。
今日の治療指針 2003	急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、薬物性肝障害、黄疸・胆汁うっ滞等の治療に強力ネオミノファーゲンシーの使用が記載されている。
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
K. Hino et al., Effects of Glycyrrhizin Therapy on Liver Histology in Chronic Aggressive Hepatitis Excerpta Medica, 295-303, 1987.	慢性肝炎と診断された40症例を対象に、強力ネオミノファーゲンシー100 mLを8週間投与した試験において、肝機能検査値の改善と肝細胞壊死像、細胞浸潤像などの肝組織学的所見の改善に相関が認められた。
S. Iino et al., Therapeutic Effects of Stronger Neo-Minophagen C at Different Doses on Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis, Hepatol. Res. 19, 31-40, 2001.	慢性肝炎、肝硬変と診断された178症例を対象に、強力ネオミノファーゲンシー1日40 mL、3週間連日静注投与を行い、2週目のALT値が正常上限値の1.5倍以下に改善しなかった症例を対象に、40 mL継続投与群と100 mL増量投与群との用量別比較試験を行った。その結果、本剤100 mL増量投与群において40 mL継続投与群に比し、有意なALT値の改善効果がみられた。
T.G.J. van Rossum et al., Glycyrrhizin-Induced Reduction of ALT in European Patients with Chronic Hepatitis C, Am. J. Gastroenterol. 96, 2432-2437, 2001.	インターフェロン治療が無効であったC型慢性肝炎や肝硬変の患者を対象に、プラセボ群、強力ネオミノファーゲンシー週3回投与群、および強力ネオミノファーゲンシー週6回投与群とで、ALT値の改善効果を比較検討した。その結果、プラセボ群に比し、強ミノC投与群ではALT値の有意な改善効果が認められ、この改善効果は、週3回投与よりも週6回投与のほうが有効であった。
Y. Arase et al., The Long Term Efficacy of Glycyrrhizin in Chronic Hepatitis C Patients, Cancer 79, 1494-1500, 1997.	C型慢性肝炎患者を対象に、強力ネオミノファーゲンシーを長期継続投与した群と本剤を投与しなかった非投与群をretrospectiveに15年間追跡調査した。その結果、本剤継続投与群では非投与群に比べ肝癌発生率が約半分に抑えられた。さらに、本剤投与群の中で平均ALT値が正常上限値以下（≤50 IU）に改善した症例では、明らかな肝発癌率の低下がみられた。
L.Zhang et al., Randomized Clinical Trial with Two Doses(100 mL and 40 mL) of Stronger Neo-Minophagen C(SNMC) in Chinese Patients with Chronic Hepatitis B, Hepatol. Res., 24, 220-227,	B型慢性肝炎194症例を対象に、強力ネオミノファーゲンシー100mL投与群、40mL投与群に分け、4週間投与後、グリチロン錠を1日9錠4週間投与した。両群でALT、AST、 $\gamma$ -GTP、ならびにビリルビン値に対する改善効果が見られたが、有意差は確認できなかった。

2002.		
A.Tandon et al., Clinical spectrum of acute sporadic hepatitis E and possible benefit of glycyrrhizin therapy, Hepatol. Res., 23, 55-61, 2002.	中程度から重篤な肝障害を呈した散発性 E 型急性肝炎 22 例を対象に、強力ネオミノファーゲンシー 1 日 60mL を静脈投与した。臨床的または生化学的に改善が見られた症例には 1 日 40mL に減量し、最終的には 40mL 週 3 回投与とした。治療開始後、7 日までに全ての患者において血清ビリルビンと ALT 値の改善効果が観察された。	
E. Wildhirt, Experience in Germany with Glycyrrhizinic Acid for the Treatment of Chronic Viral Hepatitis, Viral Hepatitis and Liver Disease, 658-661, 1994.	ウイルス性慢性肝炎および代償性肝硬変症の患者を対象に、強力ネオミノファーゲンシー 60 mL を週 3 回（炎症が強い場合は 80 mL を週 3 回もしくは連日）投与し、肝機能の改善効果を検討した。その結果、94 例中 84 例（90%）に有効であり、トランスアミナーゼ値の有意な改善効果が得られた。	
二重盲検等の対照薬を用いた比較試験		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
鈴木宏他、「医学のあゆみ」第 102 巻第 8 号、p562～578、強力ネオミノファーゲンシーの慢性肝炎に対する治療効果について—二重盲検法による検討—、1977 年	慢性肝炎と診断された 133 例について、強力ネオミノファーゲンシー 40mL 連日 1 ヶ月間静脈注射による治療効果をプラセボと二重盲検法により検討した。有用度において、明らかな有意の差をもって、強力ネオミノファーゲンシー群に有用性が認められた。	
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）		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
なし	なし	
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：肝機能障害、特に慢性肝炎において小児期における治療は carry over を防ぐ意味からも必要で、IFN 等でウイルスを排除できない症例や、乳児の胆汁うっ滞症例などにおいても炎症を抑えることは肝臓の機能を保つためにも重要である。 開発が行われなかった理由：適応症の厳格な制限や症例の不足		
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	その根拠	
医師主導の治験	メーカーサイドで予算を獲得することが困難。	
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
小児栄養消化器肝臓学会が	株式会社ミノファーゲン製薬に	国内外での肝炎患処方症例等の情報の提供依頼。学会への協力姿勢あり

メサラジン

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・商標名）	ベクタサ <sup>®</sup> 錠 250（メサラジン・ベクタサ）
b. 剤型	錠剤
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	○はい・いいえ
d. 対象年齢	幼児、小児
e. 効能・効果、対象疾患	潰瘍性大腸炎（重症を除く）、クローン病
f. 年間症例数の予測 （5 万例を超えるか?）	明らかに 5 万件は超えない。
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	開発会社：日清製粉株式会社 販売会社：日清キョーリン製薬株式会社・杏林製薬株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 ○有・無（1996 年 4 月 16 日） 小児での承認 有・○無 開発状況（製造追加の場合も含む） 無し
c. 海外での開発・販売企業	フェリング社等
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人承認あり（米・英・独・仏ほか 57 カ国） 小児承認あり（米なし、デンマークあり）
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	ベクタサ <sup>®</sup> 錠 250
b. 効能・効果、対象疾患	潰瘍性大腸炎（重症を除く）、クローン病
c. 用法・用量	潰瘍性大腸炎：通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1500mg（本剤 6 錠）を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 2250mg（本錠 9 錠）を上限とする。 クローン病：通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1500mg～3000mg（本剤 6～12 錠）を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	禁忌 (1) 重篤な腎障害のある患者[腎障害がさらに悪化するおそれがある] (2) 重篤な肝障害のある患者[肝障害がさらに悪化するおそれがある] (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (4) サリチル酸エステル類又はサリチル酸塩類に対する過敏症の既往歴のある患者[交叉アレルギーを発現するおそれがある。] 慎重投与 (1) 腎機能の低下している患者[排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある] (2) 肝機能の低下している患者[代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがある] (3) サラゾスルファピリジンに対する過敏症のある患者 小児等への投与 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）
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどういう現実的な問題点があるのか	小児に対する用法・用量が定められていないが、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」及び「日本小児栄養消化器肝臓学会」から治療指針が出された。
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）	
米国の状況	承認状況 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者の緩解維持及び治療 用法・用量 大人 1 回 1g、1 日 4 回（1 日 4g） 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 禁忌；メサラミン、本剤の他のサリチル酸に過敏症を有するもの 肝機能障害、急性不耐性症候群及び腎機能障害患者 小児に対しては安全性・有効性は確立されていない。

デンマークの状況	承認状況 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 潰瘍性大腸炎・クローン病 用法・用量 活動期潰瘍性大腸炎；大人 4g 分割投与 緩解期潰瘍性大腸炎；大人 1.5-2g 分割投与 子供 20-30mg/kg/日 分割投与 クローン病；大人 4g 分割投与 子供 20-30mg/kg/日 分割投与 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 メサラジン、製剤の他の成分、サリチル酸に対して過敏症のある患者 重篤な肝障害及び腎障害患者 2歳以下の患者
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 （全文は資料として別添）	Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis(Cochrane Review) Sutherland L, MacDonald JK 28 April 2003 5-ASA はプラセボに対して優れており、SASP よりも治療上の有益性が優る傾向にあったが、コストを考慮すると SASP に取って替われるとは言い難い。
Cochrane Review の採用文献	
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	日本小児栄養消化器肝臓学会 Joseph B. Kirsner, M.D., Ph.D., D.Sc.(hon); Inflammatory Bowel Disease, Fifth edition 子供に対する用法用量は、30-60mg/kg/day (max.4.8g/day) 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班 小児潰瘍性大腸炎治療指針案（軽症、中等症） 活動期の治療 メサラジン 30-60mg/kg/日 (max.2.25g/日) 緩解期の治療 メサラジン 30-40mg/kg/日 (max.1.5g/日)
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）	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Inflammatory Bowel Disease 5th edition, 578-597, 2000	(Review) 小児 UC に対してメサラジンは経口 30-60mg/kg/day、最大 3-4.8g/day
Inflammatory Bowel Disease, 9(1), 34, 2003	(Review) 小児 UC に対してメサラジンは 50-100mg/kg/day までの高用量が使用される傾向にあり、これらは成人における有益性に基づく
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
J Pediatr Gastroenterol Nutr, 17(2), 186, 1993	プラセボ対照二重盲検・クロスオーバー試験 14名 CD 患者中 12名が試験完遂、slow-release 5ASA を用量 50mg/kg/day(上限 3g/day)で 8週ずつ投与。slow-release 5ASA はプラセボに比べ明らかに有効。副作用なし。
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）	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
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	潰瘍性大腸炎とクローン病は特定疾患であり、未だ根治療法はない。両疾患とも一時的に緩解しても再発しやすく、社会的活動に対して制圧を受ける。特に小児に対しては成長過程における障害を可能な限り防止したい。治療としては内科的治療が中心で、薬物療法と栄養療法が行われている。薬物療法としては、ペンタサ錠、サラゾピリン錠の他にステロイドや免疫抑制剤が用いられているが、ステロイドや免疫抑制剤は副作用等の弊害が多い。ペンタサ錠は安全性が高く、現在第一選択薬として汎用されており、長期の緩解維持の為に必要な薬剤である。
開発が行われなかった理由	対象患者が稀少疾病であり、小児患者は患者数が少なく、通常の開発はできない。
7. どのような開発が適切であると考えられるか	