

<p>6. 参考 情報</p>	<p>ミトコンドリア病の一型である Leigh 症候群の原因のひとつに biotinidase 欠損が挙げられており、また、Leigh 症候群で有効例が報告されています。</p>
	<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>
<p>7. 連絡 先</p>	<p>貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等</p> <p>ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症、ビオチニダーゼ欠損症については 日本先天代謝異常学会、高柳正樹、千葉県こども病院、千葉市緑区辺田町、 579-1、電話：043-292-2111、FAX：043-292-3815、 E-mail: m.tkyng@mc.pref.chiba.jp</p> <p>ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害については 日本小児神経学会、中野和俊、東京女子医科大学小児科、東京都新宿区河田 町 8-1、電話：03-3353-8111、ファックス：03-5379-1440 E-mail:knakano@ped.twmu.ac.jp、Second knakano2005@yahoo.co.jp</p> <p>日本小児神経学会からもビオチンの要望がありましたので、日本先天代謝異常学会より一括して提出することとしました。</p>

要約表 (様式)

<p>1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要</p> <p>※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。</p>	販売名 (一般名)	フラジール内服錠 (メトロニダゾール、Metronidazole)
	関係企業	塩野義
	剤形・規格	錠剤・250mg に加えて諸外国で販売されている以下の剤形を希望 <u>水薬 (けん濁液)・200mg/5ml</u> (散薬が可能ならばそれも可)
	効能・効果	現在国内で許可されているのはトリコモナス症のみ これに加えて <u>メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症</u> (腸内嫌気性菌感染症)
	用法・用量	<u>経口・10～20mg/kg/日・分2または分3</u> <u>長期投与の場合は1週間投与し以後の5週間を休薬するサイクルを繰り返すなどの工夫が望ましい。使用中は血中メチルマロン酸・プロピオン酸濃度をモニターする事が望ましい</u> (<u>現在小児の適応はなし、水薬も散薬もない</u>)
	対象年齢	<u>新生児以降全ての年齢</u>
その他		
	別添1の類型	剤形がないとの意味では1) 適応がないとの意味では2) イ) ①

2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	欧米諸外国のほとんどでは水薬（けん濁液）を販売中。古くから使われており承認年月日は不明。
	販売名	けん濁液としては、ALDEZOLE、ANTAMEBIN、ARISTOGYL、FLAGYL、METROGYL、METRON、UNIMEZOLなど
	関係企業名	上記販売名の順に、Albert David、Raptakos、Aristo、Rhone-Poulenc、Unique、Alkem、Unichem
	剤形・規格	けん濁液・200mg/5ml
	効能・効果	<u>メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症としての承認はないが、国内では適応のない、嫌気性菌感染症、赤痢アメーバ、ジアルジア症、クローン病などの適応はある。</u>
	用法・用量	<u>経口・新生児 7.5～15mg/kg/day</u> <u>小児 20～40mg/kg/day・分3</u>
	対象年齢	<u>新生児期以降全年齢</u>
	その他	

3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	諸外国でもメチルマロン酸血症・プロピオン酸血症としての適応はないが、嫌気性菌感染症として小児への適応はあるので、(ア) ①に該当すると考える。
	別添2 (ア) ②の該当性について	
	現時点まで得られているエビデンスについて <p>プロピオン酸とメチルマロン酸は、体内では4種のアミノ酸（イソロイシン、バリン、メチオニン、スレオニン）と奇数鎖脂肪酸の分解により産生される割合が3/4で、残り1/4は嫌気性菌を中心とする腸内細菌から産生される^{1),2),3)}。メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症においては、これらの有機酸の体内蓄積量を少しでも減らすことが治療上非常に重要であり、その意味で腸内細菌対策も食事療法（4種のアミノ酸と脂肪の制限）と共に大切となる。</p> <p>実際メトロニダゾールを使用することにより、血中・尿中のプロピオン酸・メチルマロン酸排泄量は減少し、臨床症状も改善したとの報告は多数の文献^{2),3),4),5),6)}を始め、この分野で最も信頼されている教科書¹⁾にも記載されている。</p>	
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		

4. (1) 適応疾病 の重篤度 等	別添2 (イ) ①の該当性 について	プロピオン酸血症・メチルマロン酸血症は、ケトーシス・アシドーシス発作を繰り返し、放置すれば嘔吐・脱水・意識障害により死に至り、明らかに (イ) ①に該当すると考える。
	別添2 (イ) ②の該当性 について	
	別添2 (イ) ③の該当性 について	
<p>評価理由</p> <p>プロピオン酸血症・メチルマロン酸血症は、代謝酵素が生まれつき欠損することにより体内にプロピオン酸とメチルマロン酸を中心とする有機酸が蓄積し、ケトーシス・アシドーシスを生ずることが病気の本態である。その結果、嗜眠、体重増加不良、頻回嘔吐、脱水、呼吸窮迫、筋緊張低下、発達遅滞、肝腫大、昏睡などで発症する。症状が非特異的で発症も急激なことが多く、診断されずに亡くなってしまう事も多い。さらに診断後も食事療法を中心とした内科的療法では限界があり、肝・腎移植を必要とする事も多い。</p> <p>本症の長期的予後向上のため、また移植への繋ぎの治療としてもメトロニダゾールによる腸内細菌対策は非常に重要である。</p>		
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		

4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	別添2 (ウ) ①の該当性について	食事療法を中心とする既存の治療法のみでは効果不十分と考えられる。また腸内細菌対策としての治療法は他に代わる物がないので、(ウ) ①に該当すると考える。
	別添2 (ウ) ②の該当性について	
	別添2 (ウ) ③の該当性について	
	<p>評価理由</p> <p>プロピオン酸血症・メチルマロン酸血症は、主に新生児～乳児期に上述したごとくの重篤な症状で発症し、診断後の治療も困難を極める。小児科領域における難病の一つと言える。</p> <p>本症の長期的予後向上のため、また移植への繋ぎの治療としてもメトロニダゾールによる腸内細菌対策は非常に重要で、この療法が許可された場合の医療上の有用性は非常に大きいと考える。</p>	
<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>		
5. 優先度	5 有効成分中の 4 位	

6. 参考 情報	長期投与の場合の副作用の発現を抑える工夫として、1週間投与し以後の5週間を休薬するサイクルを繰り返す方法が公表され、連日投与と同等の効果があるとされる ⁶⁾ 。
	根拠となる論文・試験については、 別表 に記載願います。
7. 連絡 先	貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等 日本先天代謝異常学会 大竹 明 埼玉医科大学小児科 (〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38 TEL/FAX: 049-276-1601, E-mail: ohtakea@saitama-med.ac.jp)

小児腎臓病専門医の適応外使用医薬品の検討

分担研究者 日本小児腎臓病学会 本田 雅敬 都立八王子小児病院小児科

研究要旨 小児科学会薬事委員会アクションプランのカテゴリー分類に従って、92 薬剤を分類した。平成 16 年度から取り組んでいる微小変化型ネフローゼ症候群の治療におけるシクロフォスファミド (CPM) 治療とステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるメチルプレドニゾロン大量療法の腎疾患への適応拡大については使用状況実態調査、ガイドラインの作成を行い、小児科学会誌に掲載するとともに医政局へ要望書を提出した。厚生労働省の「小児薬物療法根拠情報収集事業への提出薬剤の選択と資料収集を 6 薬剤について行い資料を提出した。輸入医薬品及び試薬の適応外医薬品 について 2 薬剤について資料提出した。

研究協力者

伊藤 拓 日本児童家庭文化協会
大友 義之 順天堂大学医学部小児科
土屋 正己 つちや小児科
飯島 一誠 国立成育医療センター腎臓科
服部 元史 東京女子医大腎センター小児科
関根 孝司 東京大学医学部小児科
水上 愛弓 医薬品医療機器総合機構

A. 研究目的

1. 小児科学会薬事委員会アクションプランのカテゴリー分類に沿って、小児腎臓病領域に使用する薬剤のプライオリティリストの刷新を行った。
2. 今までの検討より、①微小変化型ネフローゼ症候群治療におけるシクロフォスファミド治療、②ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるメチルプレドニゾロン大量療法の 2 薬剤の要望書の厚生労働省への提出
 - 1) 2 薬剤の使用実態調査
 - 2) 2 小児ネフローゼ症候群治療ガイドラインの作成
 - 3) 2 薬剤の要望書提出
3. 厚生労働省の「小児薬物療法根拠情報収集事業への提出薬剤の選択と資料収集
4. 輸入医薬品及び試薬についての適応外使用のアンケート調査の資料提出

B. 研究方法

1. 平成 13-14 年度に作成したプライオリティリストの刷新を行うため、現在の小児腎臓病領域で使用されているすべての医薬品の洗い出し作業を行い、カテゴリー分類を作成した。
2. 平成 14 年から 15 年まで小児腎臓病学会総務委員会委員 5 名が 1 品目ずつ対応し、話し合いを持ち、チェックリストを完成した(15 年度報告書参照)。それを元に 2 品目について日本小児腎臓病学会評議員への全国実態調査、ガイドラインの作成、厚労省への要望書提出を行った。
3. カテゴリーわけを終了したリストを評議員 72 名に送り、プライオリティリストを 6 薬剤選択し、厚生労働省の「小児薬物療法根拠情報収集事業」からの調査の報告書を作成した。
4. 輸入薬品、試薬の転用についての調査に答えるため、6 品目について小児腎臓病学会評議員にアンケート調査し、2 品目について資料を作成した。

C. 研究結果

1. カテゴリー分類

小児の一般的な日本の教科書、雑誌特集号から選択した。①研修医のための小児腎疾患の臨床(1996 年)、②今日の小児治療指針第 13 版(2003 年)、③特集 / 小児腎疾患 -EBM に基づく診療のために、小児科診療増刊号(2003 年)、④小児の治療指針、小児科診療増刊号(2002 年)、小児疾患の診断治療基準、

小児内科増刊号(2001年)からすべての薬剤の洗い出しを行った。また不足部分(腎不全、移植関係)は他の論文の総説から補充した。

92薬品についてカテゴリー分類を行った。

プライオリティリストの刷新のためのカテゴリー

1) 海外で承認されている、あるいは海外で治験中であるが、まだ国内に製剤がない(原則として新規性の高い)医薬品

特になし

2) 海外で承認されている臨床上必要不可欠な比較的古い医薬品で、国内に製剤がない(個人輸入しているジアゾキサイド等)

アミロライド(酸血症) レバミゾール(ネフローゼ) クロラムブシル(ネフローゼ) 輸血用チトラミン(粉末)(酸血症)

3) 試薬を転用している医薬品、施設で化学合成している医薬品など

中性リン酸塩(低リン血症) ポリチトラ バイチトラ(酸血症) システアミン(シスチン血症)

4) 剤形変更をして投与している医薬品(脱カプセル、錠剤つぶし、静注製剤の経口投与など)

ダイクロライド フルイトラン トリテレン カプトリル R レニベース ゼストリル ロングス ニューロタン プロブレス ミカルデイス デイオバン アムロジン ノルバスク アダラート アダラートL ヘルラート インデラル テノーミン ミニプレス カタプレス アルドメット ペルサンチン プレドニン メドロール ブレディニン イムラン エンドキサン セルセプト シムレクト インテバン ワーファリン トフラニール アナフラニール ホラキス バップフォー ロカルトロール レナジェル ユリノーム ウラリットU スローケー メタルカプターゼ チオラ アロシトール ザイロリック

5) 国内に医薬品はあるが、小児(あるいは特定の年齢群)の必要な適応(以下新規適応)がないもの

(ア) 小児(あるいは特定の年齢群)の他の適応はある(用量や安全性の評価がある程度されている)

① 成人や他年齢群でも新規適応がない

沈降炭酸カルシウム散(高リン血症) カルタン(低カルシウム血症) ソルメドロール(ネフローゼ症候群、ループス腎炎、急速進行性腎炎)、ミゾリピン(頻回再発型ネフローゼ)、デスモプレッシン(夜尿→点鼻薬;スプレーは適応あり)、ヘパリンナトリウム(慢性腎炎)、ダイクロライド フルイトラン(尿細管性アシドーシス、高カルシウム尿症)、プレドニン、プレドニゾロン散、メドロール(慢性腎炎)

② 成人や他年齢群では新規適応がある

特になし

(イ) 小児(あるいは特定の年齢群)の他の適応もない

① 成人や他年齢群でも新規適応がない

カプトリル[®]、レニベース、ゼストリル、ロングス、チバセン(腎保護作用、慢性腎炎、パーター症候群) ニューロタン プロブレス ミカルデイス デイオバン(腎保護作用、慢性腎炎) コメリアン(ネフローゼ、慢性腎炎・・・適応はIgA腎症による蛋白尿のみ)、ペルサンチン、アンギナル(慢性腎炎、ペルサンチン12.5mgはネフローゼでも適応ではない)、イムラン エンドキサン(ループス腎炎、頻回再発型ネフローゼ症候群) セルセプト(ネフローゼ症候群) アスピリン(慢性腎炎) ワーファリンウロキナーゼ(慢性腎炎) ホラキス、ブラダロン、ベサコリン、バップフォー(遺尿症) メバロチン(ネフローゼ症候群) ミラクリッド(HUS) 輸血用チトラミン(酸血症) エンドキサン(頻回再発型ネフローゼ) ウラリットU(酸血症) メタルカプターゼ(シスチン尿症) インテバン(慢性腎炎、腎性尿崩症、パーター症候群) トリテレン(高尿酸血症、尿細管性アシドーシス、高カルシウム尿症) エンドキサン ブレディニン(頻回再発型ネフローゼ)

6) 国内に医薬品はあるが、小児(あるいは必要な年齢群)の用量が不明確なもの

ラシックス アルダクトンA ダイクロライド フルイトラン トリテレン カプトリル カプトリル[®] レニベース ゼストリル ロングス チバセン

ニューロタン プロブレス ミカルデイス デイオバン アムロジシン ノルバスク ペルジピン アダラート アダラートL セバミッド セバミッド[®] ヘルラート インデラル テノーミン ミニプレス カタプレス アルドメット アブレゾリン ペルサンチン ソルメドロール プレディニン エンドキサン シムレクト プログラフ シムレクト プログラフ(乳幼児のみ) アスピリン ワーファリン ペルサンチン トフラニール(4歳以上がのぞましい) トリプタノール アナフラニール(4歳以上がのぞましい) ボラキス ブラダロン ベサコリン パップフォー メバロチン カルチコール 沈降炭酸カルシウム散 カルタン オキサロール ロカルトロール レナジェル ユリノーム ウラリットU ケイキサレート 輸血用チトラミン トランサミン アドナメタルカプターゼ アロシトール ギイロリック エホジン エスポー(未熟児に対しての使用量は記載あり) ダイアニール PD2 エクストラニール ミッドベリック グルコン酸カリウム

7) 小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので、保険で査定される可能性が比較的高い等の問題があるもの

特になし

8) 「小児での安全性が確立していない」等の不適切な記載があるものの、保険で査定などの問題の起さないもの

アルダクトンA トリテレン カプトリル カプトリル[®] レニベース ゼストリル ロングス チバセン ニューロタン プロブレス ミカルデイス デイオバン アムロジシン ノルバスク ペルジピン アダラート アダラートL セバミッド セバミッド[®] ヘルラート インデラル テノーミン ミニプレス カタプレス コメリアン ペルサンチン(カプセル) プレディニン イムラン エンドキサン ネオーラル サンディミュン セルセプト インテバン(小児は原則禁忌) ワーファリン ペルサンチン ウロキナーゼ アナフラニール(4歳以下) ボラキス デスモプレッシン ブラダロン ベサコリン パップフォー メバロチン ミラクリッド オキサロール ロカルト

ロール(低出生体重児、幼児) レナジェル ユリノーム ウラリットU グルコン酸カリウム メタルカプターゼ チオラ アシトール ギイロリック エホジン エスポー エクストラニール ミッドベリック

以上の結果ほとんどの薬剤で何らかの問題があり、

- 1) 脱カプセル、錠剤つぶしは全薬剤中 44%、
- 2) 適応外使用 40%
- 3) 小児薬用量の記載なし 69%
- 4) 安全性が確認されていないなどの記載 60%と多く、すべての薬剤への対応は困難であることが分かった。

2.2 薬剤についての要望書提出への活動

昨年度小児腎臓病学会として決定した厚生労働省への適応拡大への要望書を以下の2薬剤について行った。(別添1)

①微小変化型ネフローゼ症候群治療におけるシクロホスファミド治療、②ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるメチルプレドニゾロン大量療法

1) 使用実態調査

昨年度行った使用実態調査を論文として小児科学会誌に投稿した(別添)。

要旨:

特発性小児ネフローゼ症候群患者 2234人のうち、シクロホスファミドを使用した患者は 165人(7.4%)、チルプレドニゾロンナトリウムを使用した患者は 278人(12.4%)であった。

頻回再発型ネフローゼ症候群患者 905人のうち、シクロホスファミドを使用した患者は 148人(16.4%)、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 260人のうち、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを使用した患者は 154人(59.2%)であった。

いずれも特発性小児ネフローゼ症候群患者に対し高い割合で適応外使用が行われていた。研第4号、医薬審第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づいた申請が行われるよう、日本小児腎臓病学会から要望書の提出を行う予定である。

矢田菜穂子他:小児科学会誌 2005,109:775-779

2) 小児ネフローゼ症候群ガイドラインの作成

小児腎臓病学会学術委員会に依頼しネフローゼ症候群治療のガイドラインを作成(別添2)

委員長: 吉川徳茂(和歌山県立医科大学小児科)、
副委員長: 本田雅敬(都立八王子小児病委員)

① ステロイド感受性ネフローゼ症候群のステロイド治療:

関根孝司(東京大学医学部小児科)

中西浩一(和歌山県立医科大学小児科)

② ステロイド感受性ネフローゼ症候群の免疫抑制剤治療:

飯島一誠(国立成育医療センター腎臓科)

大友義之(埼玉県立小児医療センター腎臓科)

③ ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療(微小変化型・巣状分節性糸球体硬化症):

池田昌弘(清瀬小児病院腎臓内科)

和田尚弘(静岡県立こども病院腎臓内科)

ガイドライン作成委員会を平成16年2月11日に開催し、国際的な考え方とあまり離れず、なおかつ現在の使用実態に沿うものである事を確認した。以上からコクランレビューや海外の教科書、ガイドラインの調査と、日本での実態調査を行いガイドラインを作成した。

一部抜粋

A) 頻回再発型ネフローゼ症候群

効果や副作用を考慮し、以下の3剤のいずれかを選択する

(1) シクロスポリン 3-6 mg/kg 標準体重/日 投与

(2) シクロフォスファミド 2-3 mg/kg 標準体重/日で
8-12週間投与

(3) ミゾリピン 4 mg/kg 標準体重/日 投与

B) ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

プレドニゾロン 1mg/kg 隔日朝1回投与に下記の治療を併用する。

(1) シクロスポリン 3~7 mg/kg/day のシクロスポリンを投与する。

(2) ステロイド大量静注療法 メチルプレドニゾロン 20~30mg/kg/回(最大1g) 静脈内投与3回を1クールとして計1~10クール施行する。ただしメチルプレドニゾロン投与時はプレドニゾロン投与を中止する。

吉川徳茂 他小児会誌 2005;109: 1066-1075

小児腎臓病学会のホームページ

<http://www.jspn.jp/0505guideline.pdf>

3) 日本小児腎臓病学会から2薬剤に関する要望書提出

研第4号、医薬審第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づいた申請が行われるよう、日本小児腎臓病学会から要望書の提出(2005年6月)

a) ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群へのコハク酸メチルプレドニゾロンへの適応拡大の要望書

ネフローゼ症候群は腎臓の糸球体内で蛋白が血液から尿に漏れ出る状態で、その結果として低蛋白血症と全身性の浮腫が起こる原因不明の症候群です。ネフローゼ症候群は初発時経口副腎皮質ホルモン剤により、寛解に至るステロイド感受性と寛解に至らないステロイド抵抗性に大別されます。ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群は、初回腎生検で微少変化、メサンギウム増殖、巣状分節性糸球体硬化のいずれであっても発症後10年で30%が末期腎不全に至り、その最終腎生検では巣状分節性糸球体硬化を示します。巣状分節性糸球体硬化症はわが国では小児腎不全の原疾患の約20%を占め、後天性腎疾患の中では最も多くなっています¹⁾。ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群の治療としてシクロスポリンはある程度の有効性を認めていますが、シクロスポリンだけでは腎不全への進行の大部分を防ぐことはできません。

注射用副腎皮質ホルモン薬であるコハク酸メチルプレドニゾロンのパルス療法は、既にアメリカ、イタリア、ベルギー等においてネフローゼ症候群に対して承認されています。ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群におけるコハク酸メチルプレドニゾロンパルス療法については、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文^{2,3,4)}、国際機関で評価された総説^{5,6,7,8)}、国際的に標準とされる教科書^{9,10)}、国際的な診療ガイドライン¹¹⁾、国内の教科書^{12,13)}が存在し、医薬品等医療技術リスク評価研究事業の小児等

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班(H15-リスク-004)では、コハク酸メチルプレドニゾロンパルス療法はステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群の治療に有効な医薬品で、ネフローゼ症候群の腎不全への進行抑制に対する治療成績の向上が期待されると報告されています¹⁴⁾。日本小児腎臓病学会ではこの分野の専門家を集めて、小児ネフローゼ症候群の治療ガイドラインを作成中です。

以上のように、小児ネフローゼ症候群に対するコハク酸メチルプレドニゾロンパルス療法は医学薬学上公知であると考えられ、小児ネフローゼ症候群に対する当該薬剤の効能又は効果等の承認をして頂けますようお願い致したく、ここに要望する次第であります。

引用文献

1. 本田雅敬、他．厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)「小児難治性腎尿路疾患の早期発見 管理・治療に関する研究」(主任研究者 五十嵐隆)「慢性腎不全のデータベース」平成 14 年度研究報告書。2003 年 4 月
2. Mendosa SA, et al. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agent. *Pediatr Nephrol* 4: 303-7, 1990
3. Tune BM, et al. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisolone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up. *Clin Nephrol* 43: 84-8, 1995
4. Waldo FB, et al. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. *Pediatr Nephrol* 12: 397-400, 1998
5. Eddy AA, et al. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 362: 629-39, 2003
6. Mendoza SA, et al. Treatment of childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 3: 889-94, 1992
7. Tune BM, et al. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol* 8: 824-32, 1997
8. Cortes L, et al. Dilemma of focal segmental glomerular sclerosis. *Kidney Int* 49: S57-63, 1996
9. Vogt BA, et al. Nephrotic syndrome. In: Behrman RE, et al. eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.1756
10. Niaudet P. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. In: Avner ED, et al. eds. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.565
11. Hogg RJ, et al. Evaluation and management of proteinuria and nephritic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National kidney foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 105:1242-9, 2000
12. 服部元史．巣状糸球体硬化症．白木和夫編，小児科学．第 2 版．東京：医学書院；2002. p1260
13. 五十嵐隆．ネフローゼ症候群．研修医のための小児腎疾患の臨床．東京：診断と治療社；1996. p.165-6
14. 本田雅敬．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」「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」(主任研究者：大西鐘壽)平成 14 年度研究報告書。2003 年 4 月
- b) ステロイド感受性頻回再発型ネフローゼ症候群へのサイクロフォスファミドの適応拡大の要望書
ネフローゼ症候群は腎臓の糸球体内で蛋白が血液から尿に漏れ出る状態で、その結果として低蛋白血症と全身性の浮腫が起こる原因不明の症候群です。小児ネフローゼ症候群は初発時経口副腎皮質ホルモン薬により約 90%は寛解に至るものの、約 80%は再発しその半数で 1 年に 4 回以上の再発を認めます(頻回再発型ネフローゼ症候群)。頻回再発型小児ネフローゼ症候群は、成長障害、骨粗鬆症等の副腎皮質ホルモン薬による薬物有害反応が発現することが問題です。
頻回再発型小児ネフローゼ症候群では副腎皮質ホルモン薬からの離脱と長期間の寛解の目的で免疫抑制

薬が用いられます。免疫抑制剤のひとつであるシクロホスファミドは、既にアメリカ、ドイツ等においてネフローゼ症候群に対して承認されています。頻回再発型ネフローゼ症候群におけるシクロホスファミドについては、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得るランダム化比較試験^{12,3)}、国際的に標準とされる教科書への記載^{4,5)}、国際機関で評価された総説^{6,7)}、メタアナリシス^{8,9)}、国際的な診療ガイドライン¹⁰⁾、国内の教科書^{11,12,13,14)}が存在し、医薬品等医療技術リスク評価研究事業の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班(H15-リスク-004)では、シクロホスファミドは頻回再発型小児ネフローゼ症候群の治療に有効で、ネフローゼ症候群の治療成績の向上が期待される医薬品であると報告されています¹⁵⁾。日本小児腎臓病学会ではこの分野の専門家を集めて、小児ネフローゼ症候群の治療ガイドラインを作成中です。

以上のように、小児ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミド治療は、医学薬学上公知であると考えられ、小児ネフローゼ症候群に対する当該薬剤の効能または効果等の承認をして頂けますようお願い致したく、ここに要望する次第であります。

参考文献

1. Barratt TM et al.: Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 2:479-82, 1970
2. Chiu J et al.: A controlled prospective study of cyclophosphamide in relapsing, corticosteroid-responsive, minimal-lesion nephrotic syndrome in childhood. *J Pediatr* 82:607-13, 1973
3. Anonymous: Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome: Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 2:423-7, 1974
4. Vogt BA, et al. Nephrotic syndrome. In: Behrman RE, et al. eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.1756
5. Niaudet P. Steroid-sensitive idiopathic nephrotic

syndrome. In: Avner ED, et al. eds. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.551-2

6. Eddy AA, et al. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 362: 629-39, 2003
7. Bargman JM: Management of minimal lesion glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 55 (Suppl. 70) :S3-16, 1999
8. Durkan A et al. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *The Cochrane database of systematic reviews volume (2)*, 2004
9. Latta K et al.: A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 16:271-82, 2001
10. Hogg RJ, et al. Evaluation and management of proteinuria and nephritic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National kidney foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 105:1242-9, 2000
11. 伊藤克己. 微小変化型ネフローゼ症候群. 白木和夫他編, 小児科学. 第2版. 東京: 医学書院; 2002. p.1256
12. 五十嵐隆. ネフローゼ症候群. 研修医のための小児腎疾患の臨床. 東京: 診断と治療社; 1996. p.163
13. 和賀忍. 小児のネフローゼ症候群. 山口徹他編, 今日の治療指針. 東京: 医学書院; 2004. p.950
14. 倉山英昭. ネフローゼ症候群. 大関武彦他編, 今日の小児治療指針. 第13版. 東京: 医学書院; 2003. p.416
15. 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」「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」(主任研究者: 大西鐘壽) 平成14年度研究報告書. 2003年4月

3. 厚生労働省の「小児薬物療法根拠情報収集事業」への提出薬剤の選択と資料収集

カテゴリー分類に述べたチェックリストの中から90薬剤すべてについて評議員に以下の様なアンケートをし、選択薬剤を決定した。(別添3)

1) エビデンスがあるか欧米で適応症があり、使用頻度が高く、適応が不十分な薬剤あるいは副作用が問題となる薬剤

2) 他に代替品がない薬剤

従来プライオリティリストで取り組んできた 5 薬剤の中からエビデンスが乏しく海外での承認のない、ジピリダモールはのぞき、それ以外に新たに 2 薬剤を追加した。

1. エンドキサン（シクロホスファミド）：頻回再発型ネフローゼ症候群

2. ソルメドロール（メチルプレドニン）：ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

3. セルセプト（ミコフェノール酸モフェチル）：小児腎移植

4. プレジニン（ミゾリピン）：頻回再発型ネフローゼ症候群

5. ダイクロライド（ヒドロコルチアジド）：高カルシウム血症

6. レニバース（エナラプリル）、ロンゲス（リシノプリル）、ニューロタン（ロサルタン）：高血圧、蛋白尿減少、腎保護作用

1) エンドキサン（関連論文の説明は別添 4）

a) 現時点まで得られているエビデンスについて

頻回再発型ネフローゼ症候群におけるシクロホスファミドについては、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得るランダム化比較試験、国際的に標準とされる教科書への記載、国際機関で評価された総説、メタアナリシス、国際的な診療ガイドライン、国内の教科書が存在し、医薬品等医療技術リスク評価研究事業の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班（H15-リスク-004）では、シクロホスファミドは頻回再発型小児ネフローゼ症候群の治療に有効で、ネフローゼ症候群の治療成績の向上が期待される医薬品であると報告されている。

b) 適応疾病の重篤度等

ステロイド感受性ネフローゼ症候群は全ネフローゼ症候群の患者の 40%程度を占め、頻回の再発のための繰り返す入院、精神的な発達の障害、学校にいけななどの社会性の発達の障害、運動制限

などの本人の心理的影響、ステロイド過剰投与により、低身長など将来に与える影響が強い。また将来成人になると多くは再発しなくなり、通常の社会生活を送れる可能性が強いため、それを損ねることはより大きな問題である。そのため再発抑制の薬剤は必須である。

c) 小児科領域における医療上の有用性

頻回再発型ネフローゼ症候群では既に適応が取れている薬剤としてシクロスポリンがあるが、シクロスポリンは中止するとすぐに再発し、多くは頻回再発に戻る。またシクロスポリンは長期（2 年以上）使用すると腎毒性があり、長期安全に使用できる薬剤ではない。その点からシクロスポリン後すぐに頻回再発に戻る例では使用できない。コクランレビューでも第一選択の薬剤とされており、エンドキサンの適応を取ることは重要である。さらに日本の小児腎臓医に聞いたアンケート調査でも高頻度に使用されており、日本及び海外のガイドラインにも採用されている。

2) ソルメドロール（関連論文の説明は別添 5）

a) 現時点まで得られているエビデンスについて

ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群は発症後 10 年で 30%が末期腎不全に至り、その最終腎生検では巣状分節性糸球体硬化を示す。巣状分節性糸球体硬化症はわが国では小児腎不全の原疾患の約 20%を占め、後天性腎疾患の中では最多である。コハク酸メチルプレドニゾロンパルス療法については、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文国際機関で評価された総説、国際的に標準とされる教科書、国際的な診療ガイドライン、国内の教科書、国内のガイドラインが存在している。

症例数が少ない事、効果を見るのに 5 年以上かかる事、すでに海外では古い時期に認可されている事より、高いエビデンスの論文は少ないが、Mendoza が 1990 年に報告した治療法が 23 例に平均 4 年の観察で 1 例が腎不全になったのみで、過去の報告と比較し最も腎不全を減少させた。その後、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文、国際機関で評価された総説、国際的に標準とされる教科書、国際的な診療ガイド

ライン、国内の教科書、国内の診療ガイドラインに紹介されている。

b) . 適応疾病の重篤度

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は治療効果がないと腎不全になる疾病であり、腎不全に対して透析や移植療法があるが、著しく患者に負担がかかり、死亡例も見られ、重篤である。

小児末期腎不全の20%を占め、後天性の腎疾患では最大の頻度である。またステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は低アルブミン状態が続くと在宅治療は困難で長期入院が必要となる。さらに感染症、血栓症、急性腎不全などによる死亡も起こりうる。

また腎不全になれば長期に透析やドナーが家族にいれば腎移植を行う必要があり、日本の腎不全の5年生存率は90%であるが、乳幼児の死亡例が多い。たとえ生存しても様々な合併症が問題である。

c) 小児科領域における医療上の有用性

現在コクランレビューにおいても明らかに有効とされている薬剤はない。シクロスポリンはRCTで効果有りとしてされているが、症例数が少なく、評価はできないとされている。またシクロスポリン中止後に腎不全になる率は高く、有効とは言えない。メチルプレドニンはすでに多数の論文が有効としているが適切な臨床試験は存在しない。これは前述のように発売されてから時間が経っている、症例数が少ない、腎不全阻止の評価には長期試験が必要などの理由による。本邦ではサイクロフォスファミド、シクロスポリンの効果のなかった症例に効果がある事は報告されている。

小児腎臓病学会の使用実態調査ではステロイド抵抗性ネフローゼ症候群でメチルプレドニンを使用した患者は260人中154人(59.2%)を占め、また小児腎臓病学会からの適応外使用解決の要望も強い。

d) 参考情報

小児難治性腎疾患治療研究会では2000年より多施設前向き研究を行い、巣状分節性糸球体硬化症7例にソルメドロールとシクロスポリンの併用療法を行い、1年で100%の寛解(完全寛解71.4%)を得ている。2005年8月まで新規登録受け付けて

おり最終解析は終了していない。厚生労働省 小児疾患臨床研究事業「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床試験体制整備」班でステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン+プレドニゾン併用療法とコハク酸メチルプレドニゾンナトリウム+シクロスポリン+プレドニゾン併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験(主任研究者 和歌山県立医科大学医学部小児科 吉川 徳茂)を今年度4月より開始している。

3) セルセプト(ミコフェノール酸モフェチル)(関連論文の説明は別添6)

a) . 現時点まで得られているエビデンスについて

セルセプトの腎移植における有用性については、成人では多くの検討がされており、短期的な拒絶反応の抑制、長期予後の改善に効果が認められている。これらの評価により、国内外で腎移植後の標準的な免疫抑制療法として60~90%の症例に使用されている。小児領域においても、基本的な免疫抑制療法に大きな違いはないことから、海外では標準治療薬として位置づけられている。

移植医療の特殊性から、小児領域の大規模Studyは多くないが、複数の臨床試験において、従来の標準薬であるアザチオプリンに比して、長期予後の有意な改善効果、拒絶反応の抑制効果、耐用性が示されている。また、小児腎移植特有の問題として併用薬であるコルチコステロイドによる成長障害があるが、セルセプトの強力な免疫抑制効果を利用して、コルチコステロイドの投与中止を行なうことにより、有意に成長を改善したことが報告されている。さらに、Pharmacokineticsの検討では、600mgbidのセルセプト投与において、成人とほぼ同等の血中濃度と臨床成績が報告されている。

b) . 適応疾病の重症度

移植腎機能低下および廃絶は、生命に重大な影響がある。そのため、末期腎不全に進行した場合には、透析あるいは腎移植が必要となる。小児では、長期透析に伴う合併症や成長障害は無視できない問題であり、QOLの改善の面からも腎移植が推奨される。免疫抑制療法は移植腎機能を維持する上

で、必要不可欠な治療である。

c) . 小児科領域における医療上の有用性

セルセプトの登場以来、小児腎移植にセルセプトが使用される頻度は増加傾向にあり、現在、わが国の小児腎移植でも約60%の症例に適応外使用されている。それに伴ってわが国での小児腎移植生着率は向上しており、西暦2000年以降のわが国での小児腎移植の3年生着率は93%に達している。

d) . 参考情報

平成17年度から、厚生労働科学研究費補助金(小児疾患臨床研究事業)「小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究」(H17-小児-002)(主任研究者:飯島一誠)が立ち上がり、わが国での小児腎移植におけるセルセプト使用実態調査や、用法・用量を決定するための多施設臨床試験が行われようとしている。

4) プレジニン(ミゾリビン): 頻回再発型ネフローゼ症候群(関連論文の説明は別添7)

a) 現時点まで得られているエビデンスについて

Yoshiokaらは頻回再発型ネフローゼ症候群に対して全国多施設で二重盲検比較試験を行い、全体では差がなかったが10歳以下では有意に再発を抑制している事を報告している。10歳から15歳では再発回数の少ない症例が含まれていたと考えられる。方法は、小児頻回再発型ネフローゼ症候群患者197例を対象にミゾリビンもしくはプラセボ群へセンター登録方式にて動的割付し、ミゾリビンとして約4mg/kg/dayを朝夕2回に分けて経口投与した。試験期間は48週間とした。その結果、治療薬剤投与開始後の再発頻度比と累積寛解維持率は全症例でミゾリビン群とプラセボ群に差を認めなかった。治療開始時の年齢が10歳以下の層では、再発頻度の両群の比が0.66であり、ミゾリビンによる再発の減少が認められた。また、寛解維持率における両群のハザード比は0.56でありミゾリビンによる寛解期間の延長効果が認められた。有害事象としては高尿酸血症がミゾリビン群に多かったが、その他は両群間で差は認めなかった。ミゾリビンは小児頻回再発型ネフローゼ症候群のうち再発頻度の高い低

年齢群に有効である可能性が示され、副作用も少なく、既存の薬剤と比較して安全に使用できる薬剤である。

これはコクランレビューでも質の良い試験として取り上げられている。また尿酸値上昇以外に明らかな有害事象は認められなかった。

ミゾリビンは日本で開発され主に日本で使用されている薬剤であり、小児腎臓病学会では治療ガイドラインに掲載している。

b) 適応疾病の重篤度

ステロイド感受性ネフローゼ症候群は全ネフローゼ症候群患者の40%程度を占めている。頻回の再発のために繰り返す入院、精神的な発達に及ぼす悪影響、学校へ行けないことなどによる社会性の発達の阻害、運動制限などによる本人への心理的悪影響、ステロイド過剰投与による低身長肥満、骨粗しょう症、高血圧など種々の問題を生じ、再発を抑制しなく著しく社会生活を損ねQOLの低下を招く結果となる。これら多くの問題点が患児の将来に与える影響はきわめて強いものと考えられる。また将来成人になるとその多くは再発しなくなり、通常的生活を送ることができる可能性が強いため、小児期での健全な精神運動発達を損ねることは患児の将来にとって非常に大きな問題である。そのため、再発抑制の薬剤は必須であると考えられる。

c) 小児科領域における医療上の有用性

頻回再発型ネフローゼ症候群では既に適応承認が得られている薬剤としてシクロスポリンがあるが、シクロスポリンは中止するとすぐに再発し多くは頻回再発に戻り、一部には無効例も存在する。またシクロスポリンは長期(2年以上)に使用すると腎毒性があり、長期安全に使用できる薬剤ではない。そのためシクロスポリン中止後すぐに頻回再発に戻る症例では繰り返して使用することはできない。その他、適応外薬剤としてはエンドキサンがあるが、本剤も無精子症や発癌作用などのため使用期間は限られている。これらの点から、長期的使用においても副作用の少ない免疫抑制剤のミゾリビンが必要と考えられる。

2000年度に小児腎臓病学会評議員に行ったア

ンケート調査では、適応拡大の希望が 85%と最も希望の強い薬剤であり、また現実が高い頻度で使用されている実態がみられた。さらに小児腎臓病学会としても治療ガイドラインに掲載している。

d) 参考情報

小児腎臓病学会学術委員会では平成 16 年から小児ネフローゼ症候群ガイドライン作成委員会を立ち上げ、昨年答申が出された。現在、日本小児腎臓学会誌、日本小児科学会雑誌及び日本腎臓学会雑誌において公表されている。

それによると、小児頻回再発型ネフローゼ症候群において、シクロスポリンやシクロフォスファミドと並びミゾリピンが治療薬剤として取り上げられている。

5) ダイクロライド(ヒドロクロロチアジド) : 高カルシウム血症(関連論文の説明は別添 8)

a) 有用性を示すエビデンスについて

高 Ca 尿症、腎結石予防に対してのヒドロクロロチアジドの有効性に対するエビデンスおよび textbook 記載

(1) 文献 1 (Kidney Int 13, 397-409, 1978)

Ca 結石患者 346 例に 15 年間ヒドロクロロチアジド 100 mg を投与したところ、90%以上の症例において結石の進行が停止し、低容量 (50mg) の投与においても大部分の患者で有効性が示された。ヒドロクロロチアジド投与は高 Ca 尿症患者においても有効であった。投与中止となった患者は約 7%。

(2) 文献 2 (Current Therapeutic Research 34, 145-151, 1983)

再発性特発性シュウ酸 Ca 結石患者 96 名にヒドロクロロチアジドおよびアミロリドの投与をおこない、尿中 Ca 排泄低下効果を確認。

(3) 文献 3 (日本腎臓学会誌 8 号、901-907、1982)

高 Ca 尿症 16 名を対象に、ヒドロクロロチアジドおよびトリクロロチアジド投与の影響を検討したところ、尿中 Ca 排泄は治療前値 379mg/日から 223mg/日に有意に低下した。血中尿酸の軽度上昇 (5.5mg/dl から 6.2mg/dl) が合併した。

(4) 文献 4 Merk Manual 第 17 版 1999 年第 17 節

221/ 尿路結石 p1844-1846

高 Ca 尿症患者に対するトリクロロメチアジドなどのサイアザイド系利尿薬投与により尿中 Ca 排出量およびシュウ酸カルシウム飽和度が減少し、結石生成が減少する。

b) 適応疾病の重篤度等

高 Ca 尿症、腎尿路結石ともに一般的には極めて重篤な疾病ではないが、これらの持続、進行により最終的に腎不全に至る危険を有している疾患群が存在する(例 :Dent 病)。

現在、高 Ca 尿症治療薬として小児領域ではダイクロライドが唯一エビデンスを持って一般的に用いられている薬物である。

c) 小児科領域における医療上の有用性

本薬剤は、小児の高 Ca 尿症治療薬として広く用いられている。高 Ca 尿症を呈する患者の一部は、腎不全に進行する可能性が指摘されており(例 :Dent 病)、現時点で他の治療手段がなく、本薬剤の適正な使用は臨床上重要と考える。

また、小児科学の最も一般的な世界的教科書である Nelson Textbook of Pediatrics 16 版にも、「チアジドが腎カルシウム排泄を減少させる」と明記されている。

(1) 文献 5 Ped Nephrol 7 (6) :699-702, 1993

腎性高 Ca 尿症を呈する小児患者 15 名にヒドロクロロチアジド (1mg/kg) 投与を 3 ヶ月間おこなった。2 週間後に尿中 Ca 排出は最低となり、その効果は 3 ヶ月間持続した。ヒドロクロロチアジド投与は血清コレステロール値および LDL コレステロール値を上昇させた。

(2) 文献 6 Child Nephrol Urol 12 (1) 6-9, 1992

腎性高 Ca 尿症を呈する小児 30 名に 2.5+/-0.95 年にわたりヒドロクロロチアジド (1mg/kg/日) 投与をおこなった。ヒドロクロロチアジド投与により尿中 Ca 排泄は速やかに減少し、その効果は持続した。さらに新しい尿路血清の形成は認めなかった。

(3) 文献 7 J AM Soc Nephrol 13:2938-2944, 2002

Dent 病患者 8 人にクロルタリドン (25mg) およびアミロリドの投与を行ったところ 7 人の患者で尿中 Ca 排泄が正常化した。一方アミロリド投与では尿中 Ca

排泄に変化はなかった。

6) レニベース (エナラプリル)、ロンゲス (リシノプリル)、ニューロタン (ロサルタン): 高血圧、蛋白尿減少、腎保護作用

a) レニベース

現時点まで得られているエビデンスについて

(1) 小児高血圧症

生後 2 ヶ月～ 16 歳までの小児高血圧症患者男女 40 名に平均 0.07～0.14mg/kg を 1 日 1 回連続投与した薬物動態試験が実施されている。定常状態におけるエナラプリラートの累積平均有効半減期は 14 時間で 24 時間のエナラプリル及びエナラプリラートの平均総尿中回収量は投与量の 68% であった。エナラプリルからエナラプリラートへの変換率は 63～76% であった。試験に組入れられた生後 2 箇月から 16 歳までの小児高血圧症患者の年齢を通じてエナラプリルの薬物動態は類似しており、また、健康成人の既存データとの差異はなかった。(米国添付文書集 (PDR) 2003 より引用)

6 歳から 16 歳までの小児高血圧症患者 110 名を組入れた臨床試験では、体重 50kg 未満の患者には 0.625、2.5 又は 20mg を、50kg 以上の小児では 1.25、5 又は 40mg のエナラプリルが 1 日 1 回投与された。エナラプリルの 1 日 1 回投与により用量依存的にトラフ血圧の降下が認められたが、平均 1 日用量 0.02mg/kg に相当する 0.625mg 及び 1.25mg の最低用量群では明らかで一貫した降圧効果は認められなかった。(米国添付文書集 (PDR) 2003 より引用)

(Wells T et al. J. Clin. Pharmacol. 2001;41 (10) :1064-1074) (Wells T et al. J. Clin. Pharmacol. 2002;42:870-880, 2002)。

(2) 成人の慢性腎疾患

1 年間の randomized, controlled study で 18～65 歳の非 IgA 慢性腎炎患者においてエナラプリル 10mg (1 日 1 回) 投与により、尿タンパクは 40.9% 減少したという報告があり、これは本剤の尿タンパク減少効果を示すものである (Tylicki L et al. Med Sci Monit 2005 ;11 :PI31-PI37)。

5 年間の prospective, multicenter, double-blind study で、成人の 2 型糖尿病による初期の腎疾患

者においてエナラプリルを 1 日 20mg 投与により、腎機能低下を抑制したとの報告があり、これは本剤の腎保護作用を示すものである (Barnett AH, et al. N Engl J Med 2004 ;351 :1952-1961)。

(3) 小児の慢性腎疾患

小児では、エナラプリルを用いた 2 つの randomized crossover trial が報告されている。対象は、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群や、治療法の確立されていない Alport 症候群を含む慢性腎炎であるが、成人同様に尿タンパク減少効果が明らかにされた (Bagga A, et al. Pediatr Nephrol 2004 ;19 :45-50) (White CT, et al. Pediatric Nephrol 2003 ;18 :1038-1043)。

b) ロサルタン

現時点まで得られているエビデンスについて

(1) 小児高血圧症

小児における高血圧症については、6 歳から 16 歳までの小児高血圧症患者 177 名を組入れた臨床試験が報告されている。この試験で、体重 50kg 未満の患者にはロサルタンカリウムとして 2.5、25 又は 50mg が 1 日 1 回投与され、50kg 以上の小児では 5、50 又は 100mg が 1 日 1 回投与された。ロサルタンの 1 日 1 回投与により用量依存的にトラフ血圧の降下が認められたが、平均 1 日用量 0.07mg/kg に相当する最低用量 (2.5mg 及び 5mg) 群では明らかで一貫した降圧効果は認められなかった。(米国添付文書より)

6 歳から 16 歳までの小児高血圧症患者 25 名に平均 0.7mg/kg を 1 日 1 回 7 日間連続投与した際の、ロサルタン及びその活性代謝物の薬物動態パラメータは、試験に組入れられた年齢を通じて類似しており、また、成人のデータと明らかな差異は認められていない (薬物動態パラメータは米国添付文書に記載あり) (Shaw W et al. J Am Soc Nephrol 2002;13:149A) (Soffer et al. J Am Soc Nephrol 2002;13:727A)。

175 名の小児高血圧患児 (6～16 歳) における multicenter, randomized, double-blind, dose-response study では、ロサルタンの降圧効果は用量依存性であり、1 日 1.44mg/kg (最大 100mg) ま

で、使用可能であった (Shahinfar S, et al. Am J Hypertens 2005;18:183-190)。

(2) 成人の慢性腎疾患

1年間の randomized, controlled study で 18 ~ 65 歳の非 IgA 慢性腎炎患者においてロサルタン 25mg (1日1回) 投与により、尿タンパクは 32.8%減少したという報告があり、これは本剤の尿タンパク減少効果を示すものである (Tylicki L et al. Med Sci Monit 2005 ;11 :PI31-PI37)。

(3) 小児の慢性腎疾患

3.7 ~ 17.9 歳 (平均年齢 12.85 歳) の慢性腎疾患に合併する高血圧患者 45 例にロサルタンを約 25mg/m²/日もしくは 0.8mg/kg/日 から投与を開始し、その後平均で 35mg/m²/日もしくは 1.0mg/kg/日に増量し治療を行ったところ、GFR の低下を予防しえた (Ellis D et al. Am J Hypertens 2004; 17:928-935)。また、18歳未満の慢性尿蛋白性腎疾患 52 例に対し、ロサルタンを平均 0.8mg/kg/日投与し尿蛋白排泄を観察した。ロサルタン投薬前 2453mg/m²/日であった平均尿蛋白排泄は、平均追跡調査期間 6 週で 34%減少した (Ellis D et al. Am J Hypertens 2004; 17:928-935)。

c) リシノプリル

(1) 小児期 IgA 腎症

①小児 IgA 腎症治療研究会

②リシノプリルとジピリダモールの併用による尿蛋白減少効果 (諸岡正史文献)

(2) 小児高血圧

Soffer B, et al. Am J Hypertens 2003;16:795-800
6 ~ 16 歳の 115 例の高血圧患児を対象に double-blind, placebo-controlled, dose-response study を施行した。体重 50kg 以下では、1日量で 0.625mg / 2.5mg / 20mg の 3 用量を投与し、50kg 以上では、1.25mg / 5mg / 40mg を分 1 で投与した。降圧効果は、0.07mg/kg より得られた。

4. 輸入医薬品及び試薬についての適応外使用のアンケート調査の資料提出

輸入医薬品及び試薬について全評議員に必要性

及び使用実態の調査を行い以下の 2 剤について取り上げた

1) システアミン: シスチノーシス

医薬品名: システアミン (β-メルカプトエチルアミン)
(欧米: Cystagon)

概要: 経口、カプセル

対象疾病: cystinosis (シスチン蓄積症)

外国承認状況: 米国 (cystinosis)、EU (cystinosis)

[対象疾病について]

cystinosis (シスチン蓄積症) は、リソソームからのシスチンの輸送障害が原因で、全身にシスチンが蓄積する常染色体劣性リソソーム蓄積症である。遺伝子は CTNS で 17p13 に位置する。

Fanconi 症候群、腎不全、低身長の原因として知られており、知能障害、角膜潰瘍、網膜失明、甲状腺機能低下症、糖尿病、筋力低下、嚥下困難、男性不妊、中枢神経変性などが徐々に出現し、進行性で予後不良の疾患である。腎移植を行うだけでは他部位の合併症を免れない。

欧米での発症頻度は 10 万から 20 万人に 1 人と報告されている。

[本剤の治療上の有用性について]

既存治療の中心は、アシドーシスの補正、腎移植、角膜潰瘍に対しての点眼剤、甲状腺剤の補充などの対症療法である。将来的には遺伝子治療の開発が期待されるが、現時点では、システアミン療法が利用可能な唯一の有効かつ安全な根治的治療法 (N Engl J Med. 2002;247:111-121) である。システアミンを投与することで白血球中シスチン濃度が 5-10%まで低下し、重篤な有害事象もない。1994 年に米国で、1996 年には欧州で orphan drug として CystagonTM が承認された。システアミンを早期に適切に投与すれば腎機能は戻るが、治療が遅ければ効果は少ないと報告されている。したがって、システアミンは診断確定後できるだけ早期に投与を開始することが重要である。(Eur J Pediatr. 2003;162 S1:S38-41)

[検討結果]

本剤は、欧米で orphan drug として 10 年以上の経験があり、重篤な有害事象もないことが解ってい

る。併せて、本疾病の重篤性や、患者数が極端に少ないことなどを踏まえ、欧米での臨床試験データをもって承認申請を認めるべきである。また、国内の使用症例についても、その有効性・安全性の情報を可能な限り収集し活用するべきであろう。

2) 中性リン酸ナトリウム、中性リン酸カリウム

(欧米での販売名:NeutraPhos など) 対象疾患

原発性低リン血症性クル病、Fanconi 症候群

外国承認状況

米国・カナダ

[対象疾患について]

原発性低リン血症性クル病は、腎尿細管でのリン再吸収障害によって尿中に大量のリンが喪失する結果、低リン血症をきたし、その結果、低身長、クル病、骨軟化症をきたし、下肢の X 脚や Y 脚などの骨格異状を呈するものである。成人では下肢の変形で生じる関節症、骨軟化症による腰痛や骨折が問題となる。原因は腎近位尿細管でリンの再吸収をつかさどるナトリウム依存性リン輸送体の発現や活性を調節している液性因子 (FGF23 などが想定されている) が関係しているといわれ、先天性のほか成人では良性および悪性腫瘍に伴う低リン血症性骨軟化症の存在が知られている。まれな疾患であり、本邦における発症頻度、罹患率などの疫学的データは不足している。

[本剤の医療上の有用性について]

根治療法はなく、現時点では中性リン酸投与とビタミン D の大量投与によって血清リン濃度を 2.5mg/dl 以上に維持することが中心的な治療法である。早期から適切に治療すれば、低成長、骨変化、骨折などを予防できるが、市販されている中性リン酸の薬剤はない。このため、各医療施設で、化学薬品である中性リン酸ナトリウムを調合、処方しているのが現状である。中性リン酸の有用性、有効性、安全性に関しては多数の症例の蓄積から明らかになっており、米国ではカプセル製剤として市販されている (例:Neutra-Phos (1 カプセル 250mg。常用量 4 歳未満 一回 1 カプセル一日 4 回投与、4 歳以上 一回 1-2 カプセル 一日 4 回投与)。カプセル製剤を用いずに水溶液を調剤し服用することもある。

Joulie 溶液として知られているものは、 Na_2HPO_4 と NaH_2PO_4 のモル比が 4:1 になるように調合し、溶液の pH が 7.4 となるように調合したものである。なお、本邦では輸液の補正用製剤として補正用リン酸二カリウムが承認されているが、注射製剤であり、経口投与に対応した製剤はない。

[検討結果]

本剤は米国ではすでに数種類の製剤が市販されている。乳製品などに含まれるリンと同等であり、安全性に関しては明らかである。患者に対する便宜、有効性を考慮すれば早急に該当薬品の開発、販売が望ましい。希少疾病であることから国内での開発・製造が困難な場合には海外の製品輸入・販売で対処することがすすめられる。

参考文献

Lentz, RD, Brown,DM, Kjellstrand,CM. Treatment of Severe Hypophosphatemia. Ann Intern Med 1978; 89:941
Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition. pp.2345-2346. Saunders, Philadelphia 2004

5. 以下の厚生労働省科学研究とも共同作業を行った。

- 1) 厚労省研究班 (吉川研究班) との協力、厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業
「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床試験体制整備」
 - i) IgA 腎症治療研究 吉川徳茂 (和歌山県立医科大学) (ACEI、ARB)
 - ii) ステロイド依存性ネフローゼ症候群治療研究 飯島一誠 (成育医療センター) (シクロスポリンの用量設定)
 - iii) ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群治療研究 本田雅敬 (東京都立八王子小児病院) (メチルプレドニン、シクロスポリン)
- 2) 厚労省の研究班会議 (飯島一誠)、厚生労働科学研究費補助金 (小児疾患臨床研究事業)
「小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立