

1997

要約：小児嚢胞性線維症の急性増悪治療におけるシプロフロキサシンシーケンシャル療法とセフトラジム/トブラマイシン療法の比較試験を130例に対して実施し、両処置群の有効性評価可能患者の84例全てで臨床的改善が認められた。Intent-to-treat解析において、2群間で同様の臨床所見が認められることが証明され、シプロフロキサシン単剤シーケンシャル療法は、小児嚢胞性線維症患者の急性増悪治療のための標準的非経口療法の安全かつ有効な代替療法になる事が示唆された。

#### 5. MULTIPLE DOSE PHARMACOKINETICS OF CIPROFLOXACIN IN PRETERM BABIES

著者：AGGARWAL, P et al.

出典：INDIAN PEDIATR 41 (10)：1001-1007 (2004)

要約：シプロキサンのマルチ薬剤抵抗性感染症における効果を検証する為、予定日前の新生児において静脈内のシプロキサンの薬物動態を検討した。24人の予定日前の新生児に対して、12時間毎に10mg/kgの投与を行い、投与初日と3日目及び7日目の値を測定した。検討可能な20人の患者の1日目、3日目、7日目のピーク値はそれぞれ、 $2.3 \pm 0.39 \mu\text{g/mL}$ 、 $3.0 \pm 0.44 \mu\text{g/mL}$ 、 $2.7 \pm 0.39$ であった。副作用は観察されず、12時間毎の10mg/kgシプロキサンの投与は、新生児セブシスの効果的処置であり、黄色ブドウ球菌とシュードモナスに対しては高用量の検討も必要である事も示唆された。

#### 6. A PILOT STUDY OF PROPHYLACTIC CIPROFLOXACIN DURING DELAYED INTENSIFICATION IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

著者：YOUSEF AA; et al.

出典：PEDIATR BLOOD CANCER 43 (6)：637-643 (2004)

要約：急性リンパ性白血病の小児において、適切な抗菌薬の予防的投与が好中球減少による発熱や菌血症を減らし、それによって入院率及び期間を減らすと仮定してパイロット試験を行った。

結果、入院率はコントロール群で90%、シプロキサンの予防治療群で58%であった。また、平均滞在率はコントロー

ル群は10.1日、治療群で6.0%であった。ICUへの入室は12から1.5%へ減少した。トータルで、菌血症の割合は22から9%へ減少した。既存の治療法の群に比較して、シプロキサンの予防的投与を受けた群では、入院率、入院期間、グラム陰性菌による菌血症の発症が減少した。

#### 7. POPULATION PHARMACOKINETICS OF CIPROFLOXACIN IN PEDIATRIC AND ADOLESCENT PATIENTS WITH ACUTE INFECTIONS

著者：PAYEN S; et al.

出典：ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER 47 (10)：3170-3178 (2003)

要約：嚢胞性線維症とそうでない患者において、シプロキサンの注と経口剤の薬物動態の検討を行った。嚢胞性線維症患者は、嚢胞性線維症のない患者より速いクリアランスを示す事を考慮し、注射剤と経口剤の組み合わせによる薬物動態の違いを確認した。

#### 8. FLUOROQUINOLONE SAFETY IN PEDIATRIC PATIENTS: A PROSPECTIVE, MULTICENTER, COMPARATIVE COHORT STUDY IN FRANCE

著者：CHALUMEAU M; et al.

出典：PEDIATRICS\* 111 (6)：E 714-E 719 (2003)

要約：シプロキサンの注または経口(CI)、オフロキサシン(OI)またはペフロキサシン(PE)と非フルオロキノロン剤の下記疾患における安全性を検討した。(嚢胞性線維症、悪性、免疫抑制、神経学的障害、気管支肺感染症、副鼻腔炎、UTI、熱性好中球減少、赤痢菌GI感染症、など)

#### 9. ANALYSIS OF AN OUTBREAK DUE TO CHRYSEOBACTERIUM MENINGOSEPTICUM IN A NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT

著者：TEKERKOGLU MS; et al.

出典：MICROBIOLOGICA 26 (1)：57-63 (2003)

要約：新生児集中治療室(NICU)で発生したChryseobacterium meningosepticumのアウトブレイクにおける、疫学的臨床特徴の検証を通じて治療及び予防について考察を行った。

10. USE OF QUINOLONES IN TREATMENT OF SEVERE BACTERIAL INFECTIONS IN PREMATURE INFANTS

著者：WLAZLOWSKI J; et al.

出典：ACTA POL PHARM 57 (SUPPL)：28-31 (2000)

要約：Premature infants (出生時体重 1296 g (在胎月齢 30 週)) の重症細菌性感染症を対象に、シプロキシサン注 24mg/kg/24 時間 (13.86mg/kg/24 時間) 投与の有効性、副作用及びリスクについて検討を行った。

11. PREVENTION OF CENTRAL VENOUS CATHETER-RELATED INFECTIONS AND THROMBOTIC EVENTS IN IMMUNOCOMPROMISED CHILDREN BY THE USE OF VANCOMYCIN/CIPROFLOXACIN/HEPARIN FLUSH SOLUTION: A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND TRIAL

著者：HENRICKSON KJ; et al.

出典：J CLIN ONCOL 18 (6)：1269-1278 (2000)

要約：ヘパリン (HEP) をプラスしたバンコマイシン (VCM) または、HEP、VCM にシプロキシサンをプラスした治療は、易感染性状態の小児を対象とした二重盲検研究において、TCVC に関連した感染症を減少させた。25ug/ml の VCM と 9.73 の IU/ml HEP もしくは、VCM (HEP)、そして、2ug/ml の CFX。

12. SUCCESSFUL TREATMENT OF LATE-ONSET INFECTION DUE TO RESISTANT KLEBSIELLA PNEUMONIAE IN AN EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT INFANT USING CIPROFLOXACIN

著者：KHANEJA M; et al.

出典：J PERINATOL 19 (4)：311-314 (1999)

要約：超低体重出生児において、多剤耐性肺炎桿菌による敗血症および髄膜炎に対し、シプロキシサンとゲンタマイシンの投与で改善された。シプロキシサンによると思われる副作用は見られず、新生児を含む小児において、多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症にシプロキシサンが有効であることが確認された。この結果から、シプロキシサンの有効性が確認され、特筆すべき副作用が見られなかったが、

その使用は他の選択薬剤がない、重症の感染症に制限されるべきである。

13. SALMONELLA MENINGITIS AND MULTIPLE CEREBRAL ABSCESES IN AN INFANT

著者：WORKMAN MR; et al.

出典：INT J ANTIMICROB AGENTS 13 (2)：131-132 (1999)

要約：生後 4 週間後の乳児における *Salmonella enteritidis* による髄膜炎及び脳腫瘍についての報告。治療はシプロフロキサシンを含む抗菌剤の長期投与による改善と、脳外科的なドレナージと、長期の免疫グロブリン投与が行われた。関節異常の副作用は起こらなかった。

14. CIPROFLOXACIN IN TREATMENT OF NOSOCOMIAL MENINGITIS IN NEONATES AND IN INFANTS: REPORT OF 12 CASES AND REVIEW

著者：KRCMERY V JR; et al.

出典：DIAGN MICROBIOL INFECT DIS 35 (1)：75-80 (1999)

要約：12 例の新生児及び乳児における院内髄膜炎に対して注射用シプロキシサン 10 ~ 60mg/kg/day を 4 ~ 28 日間投与した。4 例は生後 21 ~ 28 日であり、8 例は 2 ~ 6 ヶ月であった。原因菌は 6 例はグラム陰性菌、もう 6 例はグラム陽性球菌であった。10 例は快復した。2 例は、脳質穿刺により可逆的水頭症が現れた。7 例については、神経系の後遺症は 2 ~ 4 年のフォローアップでは認められなかった。

15. CIPROFLOXACIN IN THE TREATMENT OF NOSOCOMIAL MENINGITIS IN NEONATES AND INFANTS: A REPORT OF 12 CASES

著者：FILKA J; et al.

出典：DRUGS 58 (SUPPL 2)：

263-265 (1999) PROC 6. INT SYMP NEW QUINOLONES, DENVER, US, NOV 1998

要約：12 例の乳児における院内髄膜炎に対して注射用シプロキシサンで治療を行った。

全ての症例に前投薬があり、主なものはセファロsporin やアミノグリコシドであった。シプロキシサンは、40 ~

60mg/kg/dayを4～28日間投与した。1例は死亡、1例は慢性の髄膜炎となり、シプロキサンは効果が得られなかったが、バンコマイシンで改善した。10例はシプロキサンの治療で改善した。3例(生後21～28日)は神経系の後遺症が残った。

#### 16. SALMONELLA MENINGITIS IN THAI INFANTS: CLINICAL CASE REPORTS

著者: VISUDHIPHAN P; et al.

出典: TRANS R SOC TROP MED HYG 92 (2): 181-184 (1998)

要約: タイにおける、サルモネラ髄膜炎の乳児に対する臨床経験。12例のうち8例はセフトキシム単独またはトリモキサゾールの併用、1例はトリモキサゾール、もう1例はアンピシリンとトリモキサゾールの併用で改善した。最後の2例はセフトキシムに感受性を示したにも関わらず、臨床効果が得られなかったため、シプロキサンを追加投与した。シプロキサンは、乳児の重症サルモネラ髄膜炎に対し、前投薬に追加投与する薬剤として使用される薬剤である。

#### 17. THE EFFECTS OF A FLUOROQUINOLONE ON THE GROWTH AND DEVELOPMENT OF INFANTS

著者: GURPINAR AN; et al.

出典: J INT MED RES 25 (5): 302-306 (1997)

要約: 注射用シプロキサン(10mg/kg b.i.d.14日間)を、多剤耐性の*K.oxytoca*、*P.mirabilis*、*E. Cloacae*、*P.aeruginosa*による新生児敗血症9例に処方し、副作用は認められなかった。セフトキシムについても、新生児敗血症と健常人について検討された。シプロキサンによる治療で骨関節または関節奇形は見られなかった。

#### 18. OUTBREAK OF SEPTICAEMIA IN NEONATES CAUSED BY ACINETOBACTER JUNII INVESTIGATED BY AMPLIFIED RIBOSOMAL DNA RESTRICTION ANALYSIS (ARDRA) AND FOUR TYPING METHODS

著者: BERNARDS AT; et al.

出典: J HOSP INFECT 35 (2): 129-140 (1997)

要約: 新生児病棟で6人の乳児に*Acinetobacter*による

敗血症が起こり、血液、カテーテル、サーベイランスカテーテルから合計18株の*Acinetobacter*が分離された。うち12株は*Acinetobacter junii*と確認された。6例中1例はシプロフロキサシン単独、5例はシプロフロキサシンとゲンタマイシンの併用により快復した。

#### 19. CIPROFLOXACIN/QUINOLONE USE IN NON-CYSTIC FIBROSIS PATIENTS - PANEL DISCUSSION

著者: SCHAAD U; et al.

出典: PEDIATR INFECT DIS J 16 (1 SUPPL): 160-162 (1997)

要約: 非嚢胞性肺腺維症におけるシプロフロキサシン/キノロン薬の処方についてパネルディスカッションを行った。

#### 20. CIPROFLOXACIN IN PEDIATRICS: WORLDWIDE CLINICAL EXPERIENCE BASED ON COMPASSIONATE USE - SAFETY REPORT

著者: HAMPEL B; et al.

出典: PEDIATR INFECT DIS J 16 (1 SUPPL): 127-129 (1997)

要約: キノロン薬により、関節毒性が若年動物における実験で報告されており、シプロキサンは小児に禁忌となっている。過去のデータでは634人の若年者と小児に対しシプロキサンを処方して可逆的な関節痛の発現率は低く、成人と類似した安全性を示している。この論文では1795人の小児に対して、シプロキサン錠または注射を処方したときの安全性を検討した。投与量は注射用が8mg/kg/day、経口が25mg/kg/dayであった。投与による副作用は、経口で10.9%、注射で18.9%であった。関節痛に関しては全体で31例(1.5%)であり、ほとんどが重篤なものではなく、治療せず緩快した。副作用は成人のものによく似た結果であり、過去のデータと同じく、低い発現率であった。

#### 21. PLESIOMONAS SHIGELLOIDES SEPTICEMIA. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

著者: LEE AC; et al.

出典: PEDIATR HEMATOL ONCOL 13 (3): 265-269 (1996)

要約: 急性白血病のため骨髄移植を受けた13歳女性の*Plesiomonas shigelloides*によるゼブシスにシプロキサンに

よる治療が有効であった。21人のPlesiomonasによるゼブシスについて述べる。特にImmunocompromised host、特に新生児は影響を受けやすく、死亡率は高い。21人中13人が死亡している。治療に際しては、早い段階での原因菌の識別と、的確な抗菌薬の使用が重要である。

## 22. LACTOBACILLUS RHAMNOSUS INFECTION IN A CHILD FOLLOWING BONE MARROW TRANSPLANT

著者：KALIMA P; et al.

出典：J INFECT 32 (2)：165-167 (1996)

要約：骨髄移植を受けた5歳の小児のゼブシスに対し、注射用セフトジジム(650mg t.i.d.)と注射用バンコマイシン(130mg q.i.d.)で治療を開始。2日後にはStreptococcusとE.aviumを検出した。ラインを交換し、E.aviumに耐性を示したセフトジジム投与を中止、バンコマイシンの代わりにアンピシリン(125mg q.i.d.)を開始した。7日後、アンピシリンでは解熱が見られなかったため、シプロキシサン(70mg b.i.d.)7日間と注射用アムホテリシンB(30mg/day)4週間の投与で解熱がみられた。

## 23. PARENTERAL CIPROFLOXACIN IN PERSISTENT DIARRHOEA IN CHILDREN

著者：GHOSH G; et al.

出典：J INDIAN MED ASSOC 93 (10)：382-384 PASSIM (1995)

要約：乳児の持続性下痢に対するコントロールスタディにおいて、シプロキシサンを非経口的に投与した。グループAは非経口シプロキシサン(15例)、グループBは非経口アンピシリンとクロラムフェニコールの併用、またはアンピシリン/アミカシンの単独投与(脱水、栄養失調の治療とともに)(15例)を行った。治療4日目の時点で、グループAは全ての患者で改善が見られたが、グループBでは9例に改善がみられなかった。全ての治療を終了した後、シプロキシサンで改善がみられた。

治療終了後6ヶ月間、フォローアップを2週間ごとに行った。シプロキシサンによる副作用は特に認められなかった。

### (3) リン酸オセルタミビル(タミフル)

1歳未満乳児を対象としたレトロスペクティブ調査

(2003/2004シーズン)において本薬投与症例771例が収集され、副作用発現率は3.2%であったと報告された(第108回日本小児科学会、2005年4月24日)。また、1歳未満乳児を対象としたプロスペクティブ調査(2004/2005シーズン)において本薬投与症例を含む1700例を超える症例情報が収集されており本年4月の第109回日本小児科学会で報告される予定である。なお、1歳未満乳児への使用経験は、五十嵐ら<sup>3)</sup>、Tamura et al.<sup>2)</sup>、Okamoto et al.<sup>3)</sup>、森ら<sup>4)</sup>が文献報告しており、いくつかの学会報告もなされている。

1) 小児科臨床 58：2181-2187、2005

2) Pediatrics International 47：484、2005

3) pediatric Infectious Disease J. 24：575-576、2005

4) 小児感染免疫 17：87-93、2005

本剤については日本外来小児科学会から詳細な報告にゆだねる。

### (4) 塩酸バラシクロビル(バルトレックス)

要望は単純疱疹に対する小児適応の追加であり、要望年齢は小児全体とした。小児の単純疱疹に対する本剤の使用経験は国内外を含め限られている。水痘同様に海外では当該適応症の開発計画がない。また、国内での患者数が少ないことから、現在、申請の予定はない。

### (5) トシル酸トスフロキサシン(オゼックス)

要望は小児の用法用量の追加であり、要望年齢は7歳以下の小児とした。小児の中耳炎では、セフェム耐性の肺炎球菌、インフルエンザ菌が原因菌の約70%を占めており、小児に使用可能なキノロン薬が必要。新規の小児用細粒製剤についてメーカーが試作品を有しているため、適応拡大ができれば使用可能。

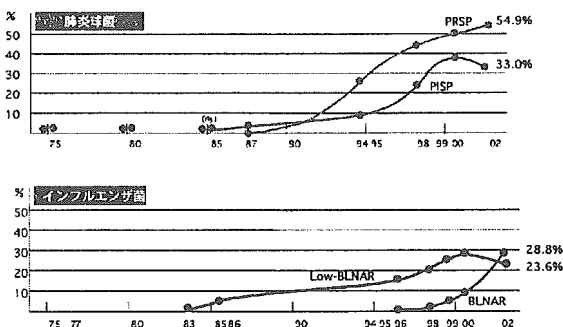
## ニューキノロン系抗菌薬オゼックス(TFLX)の小児科領域における適応取得の必要性

### 1. 背景

近年、小児科領域感染症に対してβ-ラクタム薬及びマクロライド薬が高頻度で使用されるが、これらの薬剤に対する耐性化が進んでおり、特に小児科領域感染症の代表的起因菌である肺炎球菌及びインフルエンザ菌ではβ-

ラクタム薬とマクロライド薬に耐性を持つ PRSP (ペニシリン耐性肺炎球菌)、BLNAR ( $\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌) 等が問題になっている(図1:生方公子. 小児感染免疫 2003;15:53-8)。一方、ニューキノロン薬はこれらの耐性菌に対しても良好な抗菌力を保持し、殺菌的に作用するが、小児への関節毒性の懸念があるため、1993年11月24日に発出された「医療用医薬品の使用上の注意記載要領の改正等について」により、一斉に小児での使用が禁忌とされた。

図1 肺炎球菌 インフルエンザ菌の耐性菌分離頻度年次推移



1歳～5歳の小児では肺炎球菌及びインフルエンザ菌が高頻度に分離されるが、図2(生方公子 他. 日本化学療法学会雑誌 2003;51:60-70より)及び図3(生方公子 他. 日本化学療法学会雑誌 2002;50:794-804より)で示すように、肺炎球菌及びインフルエンザ菌では耐性化が進行しており、これらに対応する新たな小児適応の薬剤が求められている。前述の通り、ニューキノロン薬は小児では使用が禁忌とされているが、唯一小児適応を持つ小児用バクシダール錠 50mg (NFLX) も、適応症に急性気管支炎以外の呼吸器感染症、耳鼻科領域感染症は含まれていない上に、他の抗菌剤が無効と判断される症例に対してのみ投与するように規定されている。そのため、両菌種における耐性菌増加により治療に難渋している小児感染症専門医から安全で有効な経口ニューキノロン系抗菌剤の呼吸器感染症、耳鼻科領域感染症での小児適応が要望されている(佐藤吉壮. 第36回日本小児感染症学会プログラム・抄録集 2004;72)。

図2 年齢別肺炎球菌分離頻度

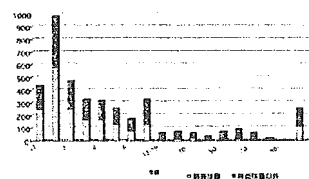
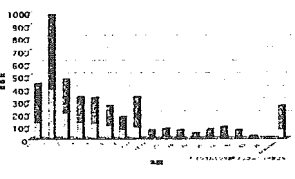


図3 年齢別インフルエンザ菌分離頻度



また、日本小児感染症学会から2004年11月11日付けで発行されている「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004」中に、抗菌薬療法の選択薬として肺炎球菌及びインフルエンザ菌に比較的抗菌力の良い薬剤が推奨されており、この傾向はさらに進むと予想される。

しかし、肺炎球菌やインフルエンザ菌に対する抗菌力が良好な薬剤であっても同じセフェム系薬に属する薬剤間でのシフトでは、 $\beta$ -ラクタム耐性化は更に進行すると考えられる。そのため、薬剤の選択肢を増やすことによって耐性菌の蔓延を防止する意味でも医療現場にもたらす恩恵は大きく、また、殺菌性に優れたニューキノロン薬を使用することによって治療期間の短縮も期待できると考えられる。

## 2. 非臨床試験

### (ア) 薬理試験の要約

#### (1) 効力を裏付ける試験

TFLX はグラム陽性菌をはじめグラム陰性菌、嫌気性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有する。特に、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis* などのグラム陽性菌、*Peptostreptococcus* 属、*B. fragilis* などの嫌気性菌に対しては従来のニューキノロン系抗菌剤 (NFLX, OFLX, CFX) より強い抗菌力を示した。

また、TFLXは*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* によるマウスの各種実験的感染症に対して、OFLX, NFLX, CFX, ENXより優れた治療効果を示し、その *in vivo* 効果は *in vitro* での抗菌活性や体内動態がよく反映された結果である。また、実験的に作成したマウス肺炎、マウス尿路感染症、マウス実験的皮下膿瘍、免疫低下時のマウス全身感染症に対して TFLX は OFLX, NFLX, CFX, ENX より優れた治療効果を示している。

#### (3) 安全性薬理試験

##### 1) TFLX の一般薬理作用

TFLX 投与後の血清中及び尿中濃度は TFLX free base として算出及び表示した。TFLX の 1000 mg/kg までの経口投与で中枢作用はみられなかった。静脈内投与では 10 mg/kg 以上で脳波に中枢抑制

を示す変化がみられた。呼吸・循環器系に対しては、3mg/kg 以上の静脈内投与で呼吸数増加、血圧下降、心拍数減少、心電図変化並びに後肢血流量の増加又は減少がみられた。また、その他の器官系では、300mg/kg 以上の経口投与で尿中 Na<sup>+</sup> 及び K<sup>+</sup> 排泄の増加がみられ、1000mg/kg で胃排出抑制、瞳孔縮小、胃液分泌量の減少並びに抗炎症作用がみられた。In vitro では、10<sup>-5</sup>g/mL 以上で摘出回腸の収縮、摘出回腸のニコチン及び塩化バリウム収縮に対する抑制、摘出子宮運動の亢進がみられ、10<sup>-4</sup>g/mL で摘出回腸のアセチルコリン及びヒスタミン収縮に対する抑制、摘出平滑筋運動の亢進又は抑制、軽度の溶血作用並びに血小板凝集抑制がみられた。

## 2) TFLX の心血管系に対する作用

TFLX の 100 mg/kg までの経口投与で血圧、心拍数及び心電図 (PR、QRS、QT 及び QTc) に影響はみられなかった。

## 3) TFLX 関連化合物の一般薬理作用

TFLX A の 1-10 mg/kg 静脈内投与で呼吸数増加、血圧下降、心拍数減少、心電図変化及び後肢血流量の減少がみられ、10 mg/kg で胃酸分泌の抑制がみられた。その他、10<sup>-4</sup>g/mL で摘出平滑筋運動の抑制がみられた。

TFLX B の 1-10 mg/kg 静脈内投与で呼吸数増加、血圧下降、心拍数減少、心電図変化及び後肢血流量減少がみられ、10 mg/kg で軽度の自発運動抑制、胃酸分泌抑制及び尿中 Na<sup>+</sup> 排泄増加がみられた。その他、10<sup>-5</sup>g/mL 以上で摘出平滑筋運動の抑制がみられ、10<sup>-4</sup>g/mL で血小板凝集抑制がみられた。

## (4) 薬力学的薬物相互作用試験

TFLX とフェンブフェン (又はビフェニル酢酸) との併用投与で痙攣誘発はみられなかった。脳内単独投与による痙攣誘発作用は NFLX > ENX > OFLX > PCG > TFLX base  $\geq$  NA の順であり、TFLX base の痙攣誘発用量はビフェニル酢酸の併用で低下しなかった。また、TFLX は濃度依存的に GABA 受容体結合を阻害したが、非ステロイド系消炎剤 (アスピリン、インドメサシン、フェン

ブフェン) との併用で増強はみられなかった。

## (イ) 薬物動態試験の要約

TFLX の吸収は食事による影響を受け、食後投与の方が血中濃度も高く、尿中排泄率も増加した。

TFLX の体内動態について各動物種を用いて検討した結果、最高血清中濃度はマウス > イヌ > ウサギ > ラットの順で高かった。これら動物種の尿中へは主に TFLX 未変化体が排泄された。ラットに 12 回反復投与した時の血清中濃度並びに未変化体の尿中排泄率は初回投与時と差が見られなかった。ラットでの未変化体の胆汁中排泄率はわずかであった。TFLX の各動物種における蛋白結合率はマウス 54.6%、ラット 51.8%、ウサギ 34.9%、イヌ 27.1%及びヒト 37.4%と動物種差が認められた。ラット及びマウスにおける組織内移行は、腎・肝へは極めて良好で、その他中枢神経系を除く全身の臓器及び組織において良好であった。また、イヌに 1日1回 14日間反復経口投与後、虹彩・毛様体及び脈絡膜・色素上皮並びに皮膚などの、メラニン含有組織への残留性が認められた。TFLX は大部分が未変化体として排泄されるが、代謝物として TFLX のグルクロン酸抱合体、TFLX A、TFLX B 及びそれらのグルクロン酸抱合体、並びに未知代謝物 M-1 が認められた。

## (ウ) 毒性試験の要約

### (1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は、ラット、マウス (経口、皮下、腹腔内、静脈内投与) 及びイヌ (経口投与) を用いて実施した。ラットに対する LD<sub>50</sub> 値は経口、皮下、腹腔内投与では雌雄ともに 6000 mg/kg 以上、静脈内投与では雄 270 mg/kg、雌 300 mg/kg 以上であった。マウスに対する LD<sub>50</sub> 値は経口、皮下、腹腔内投与では雌雄ともに 6000 mg/kg 以上、静脈内投与では雄 196 mg/kg、雌 247 mg/kg であった。イヌに対する経口投与での LD<sub>50</sub> 値は 3000 mg/kg 以上であった。また、代謝物である TFLX A と TFLX B について、ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験を行った。その結果 TFLX A の LD<sub>50</sub> 値は雄 370 mg/kg、雌 446 mg/kg であり、TFLX B の LD<sub>50</sub> 値は雄 291 mg/kg、雌 324 mg/kg であった。

### (2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験としては、ラット及びイヌでの28日間及び6ヵ月間経口投与試験を実施した。また、代謝物であるTFLX AとTFLX Bについてもラットでの28日間静脈内投与試験を行った。ラット28日間経口投与試験(0、300、1000、3000 mg/kg)では、各投与群に軟便、尿沈渣中への検体析出及び盲腸腔の拡張がみられた。また、腎尿細管腔の結晶析出が3000 mg/kg群の12/29例と1000 mg/kg群の5/29例に、腎の軽度～中等度の組織学的異常(尿細管腔拡張、尿細管上皮の変性、壊死)が3000 mg/kg群の13/29例と1000 mg/kg群の3/29例にそれぞれ認められた。イヌ28日間経口投与試験(0、70、200、600 mg/kg)では嘔吐、流涎、検体の糞中への排泄が600 mg/kg群に、尿沈渣中への検体析出が600 mg/kg群の4/12例と200 mg/kg群の2/8例に、GPTの上昇が600 mg/kg群の7/12例と200、70 mg/kg群のそれぞれ1/8例に認められた。また、600 mg/kg群の1例に腎集合管腔の結晶析出と少量の腹水貯留が認められた。ラット6ヵ月間経口投与試験(0、80、400、2000 mg/kg)では、各投与群に尿沈渣中への検体析出と盲腸腔拡張がみられたほか、軟便が2000、400 mg/kg群に、腎尿細管腔の結晶析出が2000 mg/kg群の5/34例と400 mg/kg群の3/38例に、腎の軽度～中等度の組織学的異常(間質細胞浸潤、尿細管腔拡張、尿細管上皮の変性、壊死)が2000 mg/kg群の6/34例と400 mg/kg群の2/38例にそれぞれ認められた。イヌ6ヵ月間経口投与試験(0、25、100、400 mg/kg)では、検体の糞中への排泄が400、100 mg/kg群に、軽度体重減少が400 mg/kg群の2/12例に、尿沈渣中への検体析出が400 mg/kg群の3/12例、100 mg/kg群の4/8例、25 mg/kg群の2/8例に認められた。代謝物TFLX A及びTFLX Bのラット28日間静脈内投与試験(ともに0、1、2、4 mg/kg)では、いずれの代謝物にも明らかな毒性変化は認められなかった。

### (3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰変異原性試験、酵母を用いた体細胞組換え、遺伝子変換及び復帰試験、細菌を用いた宿主経路変異原性試験、培養細胞を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験、マウスを

用いた小核試験及び染色体異常試験を実施した。結果はいずれも陰性であった。

### (4) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は、ラットを用いての妊娠前及び妊娠初期投与試験(Seg. I)、ラット、ウサギ及びカンクイザルを用いての器官形成期投与試験(Seg. II)、ラットを用いての周産期及び授乳期投与試験(Seg. III)を実施した。また、器官形成期投与試験(Seg. II)に関しては、ラット胎仔に対する影響を同系薬剤と比較するための追加試験、及びウサギ母体に対する影響を確認するための追加試験を実施した。ラットSeg. I試験(0、80、500、3000 mg/kg)では、親動物に軟便、盲腸腔拡張がみられたが、胎仔には異常は認められなかった。ラットSeg. II試験(0、80、500、3000 mg/kg)では、母獣に軟便が観察されたが妊娠、分娩、哺育に異常を認めなかった。胎仔の外形には異常を認めなかったが、骨格検査では、3000 mg/kg群で13肋骨の短小が、内臓観察では、500 mg/kg群と3000 mg/kg群で心臓の冠状動脈口過剰\*の出現率が増加した。出生仔(4日齢)の3000 mg/kg群でも13肋骨の短小が増加していた。ラットでのSeg. IIの追加試験(TFLX:2000、3000 mg/kg、ENX:2000 mg/kg)で、胎仔の13肋骨に対する影響と冠状動脈口に対する影響を同系薬剤のエノキサシと比較した。その結果13肋骨の短小は、ENX投与群でもTFLX群と同程度に出現した。また、冠状動脈口過剰はENX2000 mg/kg群でのみ増加し、TFLX群では増加しなかった。ウサギSeg. II(0、5、10、20 mg/kg:日本白色種)では、対照群を含む全群に母獣の体重減少や母体死亡が観察され、10 mg/kg、20 mg/kg群では流産及び母体死亡数が増加した。また、20 mg/kg群では胎仔死亡が増加した。ウサギでのSeg. IIの追加試験(0、5、10、20 mg/kg:ニュージーランドホワイト種)では検体投与群全群の母獣に体重減少が観察され、流産及び死亡数が増加した。胎仔については、10 mg/kg群及び20 mg/kg群で死亡数が増加し、20 mg/kg群では冠状動脈口過剰が増加した。カンクイザルSeg. II試験(0、250、1000 mg/kg)では、母獣、胎仔とも異常は認められなかった。ラットSeg. III試験(0、80、500、3000 mg/kg)では母獣に軟便が観察されたが、妊娠、分娩、哺育には異常を認めなかった。出生仔には対照群

を含む全群に軽度な臍ヘルニアが観察され、また、薬剤投与と全群の4日齢仔の少数例に脛骨の変形が観察された。しかし、この脛骨の変形は17～18週齢仔では観察されなかった。

\* 冠状動脈口過剰：通常の観察部位である心臓の右側冠状動脈口（大動脈壁から出ている）の開口部位は、普通は一カ所であるが、二カ所観察された場合を冠状動脈口過剰と記述した。この変化は対照群にもみられる所見であるが、出現率に対照群との統計的有意差が認められた。

#### (5) 光毒性試験及び光アレルギー性試験

TFLXの同系薬剤であるナリジクス酸では、紫外線による皮膚障害が知られているのでモルモットを使用した光毒性試験と光アレルギー性試験を実施した。TFLXの光毒性試験の結果は陰性であった。光アレルギー性試験では、モルモット皮膚を1%軟膏で感作した場合は陰性であったが、経口投与感作では1000 mg/kg 群 2/6 例、500 mg/kg 群 1/3 例のモルモットに皮膚の紅斑が観察された。しかし、250 mg/kg 投与群は全例（6例）陰性であった。比較薬剤としたナリジクス酸の250 mg/kg、OFLXの250 mg/kg 経口投与感作実験では、いずれも全例（各6例）の皮膚に紅斑が観察された。

#### (6) その他の毒性試験

その他の毒性に関する試験として、抗原性試験、腎毒性試験、培養細胞を用いた細胞毒性試験、培養細胞に対するTFLXの作用をin vivoで検討するために実施したラット14日間静脈内投与毒性試験、幼若動物を用いた関節毒性試験、眼毒性試験を実施した。

抗原性試験として、モルモットでのアナフィラキシー反応、ウサギ、ラット、ビーグル犬での免疫原性、マウスでのIgE抗体産生能について検討した。それらの結果は、いずれも陰性であった。また、試験管内直接クームス試験の結果も陰性であった。

TFLXの反復投与毒性試験では、尿中の検体析出や、ラット高用量群での腎の組織学的異常あるいは腎尿管腔での検体析出がみられたことから、腎に対する毒性が懸念された。そこで腎毒性試験として、マウスとウサギを用いた10日間経口投与での腎毒性比較実験及び実験的

腎障害ラットに対する作用を知るための実験を実施した。その結果TFLXの腎障害作用はセファロジンより明らかに弱く、セファレキシンよりやや弱く、セファロチンとはほぼ同程度であった。また、3種類の腎障害惹起物質（塩化第二水銀、プロマイシンヌクレオシド、カスガマイシン）で作製した実験的腎障害ラットにTFLXをそれぞれ投与したが、TFLXには実験的腎障害を増強させる作用は認められなかった。

なお、TFLXの大量（ラット：400 mg/kg以上、マウス：200 mg/kg以上）反復投与でみられた腎障害は、結晶析出が原因と推定されているCINXの場合とは異なった障害であり、また、結晶析出による腎障害の実験モデルとして知られているスルホンアミド系薬剤の腎障害の形態的特徴（腎乳頭や腎髄質の尿管腔の結晶析出、集合管腔の拡張と上皮の扁平化、壊死、石灰化及びヘンレ係蹄の強い変性）をも有していなかった。また、TFLXと同様な腎障害は、結晶の析出とは関係なく、ENX、PA、PPAにもみられている。TFLXの毒性試験でみられた腎障害の発現機序は不明であるが、その障害像はピリドンカルボン酸系薬剤でみられる腎障害と類似しており、同一機序により発現したものと考えられる。

TFLXの同系薬剤には、培養細胞に対する細胞毒性作用を有するものが知られているので、チャイニーズハムスター由来のV79細胞に対する作用をin vitro（48時間処理）で検討した。その結果、TFLXは比較薬剤（ENX、NFLX、OFLX）よりも低濃度で細胞増殖を抑制した。しかし、細胞致死作用はなく検体を除去すると細胞は増殖能を回復した。このin vitroでの細胞増殖抑制作用が生体に対してどのように影響するかを知るために、TFLXの50 mg/kgをラットに14日間静脈内投与して毒性を検討した。その結果、尿沈渣中の検体析出が8/10例、腎尿管の軽度拡張が2/7例にみられた以外、骨髄などの組織に異常は認められなかった。

TFLXの同系合成抗菌剤には、実験動物に対して関節障害を起こすものがあり、特に幼若動物は感受性が強いことが知られている。TFLXの28日間及び6ヵ月間反復経口投与毒性試験結果ではラット、イヌとも関節に異常は認められなかったが、追加試験として幼若ラット及び幼若ビーグル犬を用いた関節毒性試験を実施した。幼若ラットにTFLXの500 mg/kgを10日間経口投与しても、関



節毒性は認められなかった。幼若ビーグル犬に対しては500 mg/kgの2週間投与で3/4例に、50 mg/kgの2週間投与で1/4例に軽度の関節異常が観察された。しかしそれは、比較薬剤(ナリジクス酸:500 mg/kg、4日目からは100 mg/kgに減量)よりは明らかに弱い変化であった。

TFLXの同系薬剤であるナリジクス酸では、臨床副作用として視覚異常が知られているので、眼毒性試験として、TFLXの600 mg/kgをビーグル犬に28日間反復投与し、眼科的検査(視力検査、スリットランプ検査、眼底検査、網膜電図測定、眼圧測定)及び眼球の組織学的検査を実施した。その結果、比較薬剤としたナリジクス酸(100 mg/kg)投与群では3/5例に網膜電図の異常が認められたが、TFLX投与群では異常は認められなかった。

### 3. 開発の経緯

TFLXは富山化学工業株式会社において創製された合成抗菌薬であり、1990年4月より経口抗菌薬(商品名:オゼックス錠及びトスキサシン錠)として販売されている。TFLXは、肺炎球菌を含むグラム陽性菌及びインフルエンザ菌を含むグラム陰性菌に対して、現在最も高頻度で使用されるニューキノロン系薬のレボフロキサシンと比べて強い抗菌力を示し、 $\beta$ -ラクタム系薬及びマクロライド系薬の耐性菌に対しても良好な抗菌力を示す。そのため、TFLXは呼吸器感染症学会の治療ガイドライン中では、成人領域において肺炎球菌性肺炎治療の推奨薬とされている。

一方、小児科領域感染症に対しては $\beta$ -ラクタム系薬及びマクロライド系薬が高頻度で使用されるが、これらの薬剤に対する耐性化が進んでいる。特に小児科領域感染症の代表的起因为肺炎球菌及びインフルエンザ菌では $\beta$ -ラクタム系薬とマクロライド系薬に耐性を持つPRSP(ペニシリン耐性肺炎球菌)、BLNAR( $\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌)等が問題になっていることから、これら耐性菌にも有効で小児科感染症に適用できる新たな薬剤が求められている。

ニューキノロン系薬はこれらの耐性菌に対しても良好な抗菌力を保持し、殺菌的に作用するが、小児への関節毒性の懸念があるため、1993年11月24日に発出された「医療用医薬品の使用上の注意記載要領の改正等について」により、一斉に小児での使用が禁忌とされた。ニューキノロン系薬の中で唯一、小児適応を持つ小児用バクシダー

ル錠50 mg(NFLX)も、他の抗菌剤が無効と判断される症例に対してのみ投与するように規定されている。そのため、両菌種における耐性菌増加により治療に難渋している小児感染症専門医から安全で有効な経口ニューキノロン系抗菌剤の呼吸器感染症、耳鼻科領域感染症での小児適応が要望されている。

TFLXはその経口用錠剤を発売後、6年間の再審査期間が終了しており、有効性及び安全性データは十分に蓄積されている(計25129例)。そのうち、16歳未満の小児に使用されたのは287例であり、2例(0.7%)に副作用がみられた。2例の内訳は軽度の下痢1例、軽度の両上眼瞼腫脹及び発赤1例であり、成人にみられる内容と異なるものではなく、副作用の頻度についても大きく異なる結果であった。

非臨床試験においては、亜急性毒性試験及び6ヵ月間反復経口投与した慢性毒性試験を実施したが、いずれの試験においても重篤な毒性変化は観察されず、ニューキノロン系抗菌薬で報告されている関節毒性もみられなかった。また、幼若イヌを用いた試験においても小児適応を持つNFLXと比較して劣ることはなかった。

以上のことから、TFLXの小児科領域感染症での使用が可能と考え、(1)小児での安全性、(2)小児での適正な用法・用量、(3)小児科領域感染症での薬剤の位置付けの3点を臨床試験で検討することとした。

### 4. まとめ

近年、小児科領域の感染症においては $\beta$ -ラクタム系薬耐性の肺炎球菌(PISP、PRSP)や $\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌(BLNAR)の検出頻度が年々高くなっている。特に耳鼻科感染症(特に中耳炎)では、セフェム系薬剤の無効症例が多数報告され問題となり、中耳炎でも入院治療が必要な状況にあり、医療現場ではPISP、PRSP、BLNARに経口で効果のあるレスピラトリーキノロンの小児用製剤を熱望している。

本邦における小児領域のニューキノロン系製剤は現在のところNFLXの小児用錠のみであり、錠剤が服用できない子供には使用が困難であり、NFLXは耐性菌が問題となっている中耳炎や肺炎の適応を有していないのが現状である。

オゼックスは1990年4月に発売以来、成人では呼吸

器感染症、尿路感染症、婦人科、外科・整形外科、耳鼻科領域及び眼科領域感染症等に対し適応を取得しており、グラム陽性菌をはじめグラム陰性菌、嫌気性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し、セフェム系薬剤耐性菌に対しても十分な抗菌力を示している。1998年には再審査報告を行っており、再審査期間には15歳以下の小児患者287例にも使用された。副作用の発現頻度は小児で0.70% (2/287例)、成人で0.76% (192/25129例)であった。また、小児の投与例については、小児に特有なニューキノロン系抗菌薬の副作用である関節痛や関節炎などの関節毒性に関連する副作用も発現していない。

現在、オゼックスは小児用細粒開発の検討中である。

#### (6) 注射用ミカファンギンナトリウム (ファンガード点滴用)

##### 【適応取得の必要性】

深在性真菌症は、生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)である。その致死率はカンジダ血症で57%<sup>1)</sup>、侵襲性肺アスペルギルス症で86%<sup>2)</sup>に至ると報告されており、播種性アスペルギルス症は基礎疾患の状態悪化に伴って発症するため致死率は高く、その致死率はほぼ100%<sup>3)</sup>、また、カンジダ血症では確定診断された48時間後の死亡率は23%に達するとの報告もある<sup>4)</sup>。深在性真菌症では、成人、小児を問わず、一旦発症すると急速に悪化し致命的な転帰を辿ることが多く、治療開始の遅れが致命的な転帰をもたらすことから、適切な薬剤を遅滞なく投与することが必要である。

現在、国内での全身性抗真菌薬は、本剤の他に、アムホテリシン (AMPH-B)、フルシトシン (5-FC)、ミコナゾール (MCZ)、フルコナゾール (FLCZ)、ホスフルコナゾール (F-FLCZ)、イトラコナゾール (ITCZ)、ボリコナゾール (VRCZ) であるが、いずれの薬剤も小児の適応は承認されていない。

##### 【海外での使用状況】

日本以外で本剤が承認されている国は米国およびヨルダンである。

米国では、2005年3月16日に、成人について「食道カンジダ症の治療」及び「造血幹細胞移植患者におけるカンジダ感染予防」の適応を取得した。

ヨルダンでは、日本における成人での承認申請と同じデータパッケージを用いて成人の適応についての承認申請を行い、2004年12月に日本と同様の適応にて承認を得ている。

なお、いずれの国においても現在までに小児の適応は承認されていない。

##### 【今後の方向性】

本剤は既に小児での臨床試験を実施し承認申請済みであり、平成18年4月に承認見込みである。

##### 【参考文献】

- 1) Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a Tertiary Care Hospital: Epidemiology, Risk Factors, and Predictors of Mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 414-421.
- 2) Denning DW. Therapeutic Outcome in Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 608-615.
- 3) Myskowski PL, White MH, Ahkami R: Fungal diseases in the immunocompromised host. *Dermatol Clin* 1997; 15: 295-305

#### D. 日本小児感染症学会からの要望書

本年度は以下の2薬剤について本学会からの要望書を提出した。

##### 1. アンビゾーム

AmBisomeは、アムホテリシンBをリポソームと呼ばれる脂質二分子膜中に封入したリポソーム製剤であり、アムホテリシンBの有効性を維持したまま強い毒性を軽減することに成功した製剤である。本剤は米国Gilead Sciences社により開発され、海外においては先進国を中心に多くの国で販売されており、そのほとんどの国において既に小児の適応も取得している。本邦においては成人も含め未承認であるが、住友製薬株式会社が開発に着手し、2004年医薬品輸入承認申請を行い現在審査中である。

深在性真菌症は、血液疾患、抗癌剤治療、臓器移植またはAIDSなどの基礎疾患を有する患者において合併するいわゆる日和見感染症である。原因菌としてはカンジダ、

アスペルギルス、クリプトコッカスの3菌種が主なものであり、カンジダ血症、侵襲性肺アスペルギルス症やAIDS患者におけるクリプトコッカス髄膜炎などの難治性で致死的な感染症が多い。小児科領域における深在性真菌症患者の多くは白血病等の血液疾患の患者における免疫不全状態で発現し重篤である。こういった患者では真菌症の治療の成否が生死を分けるため、強力な抗真菌薬が必要である。

現在、深在性真菌症治療に使用されている抗真菌薬は、アムホテリシン B、フルシトシン、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール及びミカファンギンナトリウムの6種類であり、これに加え最近ポリコナゾールが承認されたが、これらの中で小児に対する用法・用量が承認されているものはフルシトシンのみである。現在ミカファンギンは小児の用法・用量を申請中であるが、小児の用法・用量が設定されている薬剤は依然として少なく、早急に治療の選択肢が充実されることが望まれる。

アムホテリシン B は最も幅広い抗真菌スペクトラムを有し、抗真菌活性も強力で、アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属などに殺菌的に作用する薬剤である。他の抗真菌薬で治療に難渋した場合に使用する機会が多く、現在でも深在性真菌症における Gold Standard に位置付けられる。一方で、腎毒性、低カリウム血症または投与の際に発現する発熱、悪心または悪寒などの副作用の問題もある。特に腎障害については、総投与量が5gを超えると不可逆的な腎障害があらわれることがあるとされており、慎重な投与が要求される。小児については承認されていないが、適応外で使用されている患者も少なくはない。

AmBisome はアムホテリシン B をリポソーム化することにより、効果を維持したまま毒性の軽減に成功した製剤である。本剤の使用が可能となれば、現在ファンギゾンが使用できない小児科領域においても、成人と同様にアムホテリシン B 製剤による治療が可能となり、深在性真菌症治療の選択肢が大きく広がるものと考えられる。以上を鑑み、本剤については一刻も早く医療現場にて使用が可能となることを切に要望するものである。

## 2. ガンマーグロブリン

この度、原発性免疫不全症候群に関しまして、日本小児感染症学会薬事委員会において詳細な検討を行い、以下に記載します薬剤の「用法及び用量」の変更に関する

承認を要望致しますので、ご検討頂きます様宜しくお願い申し上げます。

1. 薬剤名：静注用人免疫グロブリン製剤
2. 効能又は効果：以下のとおり

	効能又は効果
献血ウエノグロブリン III <small>ヨシノミ</small>	低並びに無ガンマグロブリン血症
献血ベニロン-I	低又は無ガンマグロブリン血症
献血グロベニン-I <small>ニシヤク</small>	無又は低ガンマグロブリン血症
ポリグロビン N	低又は無ガンマグロブリン血症
ガンマガード	低並びに無ガンマグロブリン血症
サングロボール	低ならびに無ガンマグロブリン血症

(以下、便宜的に「低・無ガンマグロブリン血症」と表記します)

## 3. 用法及び用量 (案)

用法及び用量については、現行では「低・無ガンマグロブリン血症、重症感染症において抗生物質との併用：...」という括り方により、2種の効能・効果について一括して記載されています。今回は、「低・無ガンマグロブリン血症」に関する用法及び用量についてのみ変更を要望するものです。

したがって、当該記載箇所を「低・無ガンマグロブリン血症」と「重症感染症において抗生物質との併用」に区分した上で、「低・無ガンマグロブリン血症」の用法及び用量を下記の表のとおり変更することを要望します。

## 用法及び用量について変更要望する記載内容

	現 行	変更要望
献血グロブリン -III -III	<ul style="list-style-type: none"> <li>成人: 1回 2,500~5,000mg (1回 50~100mL)</li> <li>小児: 1回 100~150mg/kg 体重 (1回 2~3mL/kg 体重)</li> <li>・症状により適宜増減</li> </ul>	成人、小児とも以下のとおり <ul style="list-style-type: none"> <li>・1回 300~500mg/kg 体重 (1回 6~10mL/kg 体重)</li> <li>・3~4週間隔で投与</li> <li>・感染症状により適宜増減</li> </ul>
献血ベニロン-I	<ul style="list-style-type: none"> <li>成人: 同上</li> <li>小児: 1回 50~150mg/kg 体重 (1回 1~3mL/kg 体重)</li> <li>・年齢、症状により適宜増減</li> </ul>	同上
献血グロベニン -I -I	<ul style="list-style-type: none"> <li>成人: 同上</li> <li>小児: 1回 100~150mg/kg 体重 (1回 2~3mL/kg 体重)</li> <li>・症状により適宜増減</li> <li>成人: 同上</li> <li>小児: 1回 50~150mg/kg 体重</li> </ul>	同上
ポリグロビン-N	<ul style="list-style-type: none"> <li>成人: 同上</li> <li>小児: 1回 1~3mL/kg 体重</li> <li>・症状により適宜増減</li> </ul>	同上
ガンマガード	<ul style="list-style-type: none"> <li>成人: 同上</li> <li>小児: 同上</li> <li>・症状により適宜増減</li> </ul>	同上
サングロボール	<ul style="list-style-type: none"> <li>成人: 同上</li> <li>小児: 同上</li> <li>・年齢、症状により適宜増減</li> </ul>	同上

## 4. 要望の理由

### (1) 背景

静注用人免疫グロブリン製剤投与は、低・無ガンマグロブリン血症を伴う原発性免疫不全症候群の補充療法として、感染症の減少や重症感染の予防など、患者 QOL に多大な貢献をいたしています。また、かなりの患者様が成人になっておられます。当初は、100~150mg/kg を 3~4週間に1回投与、血清 IgG のトラフ値を 200mg/dL 以上に維持することが標準的治療法とされ、これにより確かに以前に比べ感染症罹患率や入院の回数が減少しました。しかし、この治療法では成人期に達した患者様の中に慢性呼吸器障害を合併し生活に大きな支障を来することがすでに本調査研究班において観察されています(資料 1: 鳥居新平ら、厚生省特定疾患原発性免疫不全症候群 昭和 62 年報告書 141、1988)。

なお、我国における本適応症の患者数は、X 連鎖無ガンマグロブリン血症で 200~300 名程度おられると思われます(資料 2: 原発性免疫不全症候群に関する調査研究班; 特定疾患情報(一般者向け) [平成 15 年 11 月 10 日更新])、静注用人免疫グロブリンの補充を必要とする他の免疫不全症の患者様を含めると 500~1000 人

程度と推察されます。

### (2) 使用の実態

近年では、より高用量の使用が感染症罹患率や入院率の一層の減少、生命予後の改善をもたらす事が知られるようになっていきます。欧米においては、平均 400mg/kg を 3~4 週間隔で投与し、トラフ値を 500mg/dL 以上に維持する事が一般的となっています(資料 3: 2005 Up To Date)。

本調査研究班の調査により、我国の医療の現場の多くで 300~500mg/kg、3~4 週間隔の投与がなされていることが明らかとされました(資料 4: 金兼弘和ら、日本臨床免疫学会誌 25:337、2002)。厚生労働省健康局疾病対策課編纂の「難病の診断と治療指針」(東京六法出版)には、本調査研究班として、低・無ガンマグロブリン血症の補充療法として静注用人免疫グロブリンを平均 400mg/kg、3~4 週間隔投与することを提言しています(資料 5)。さらに、本調査研究班により、本疾患に対する診断・治療指針が公表されております(資料 6: 原発性免疫不全症候群に関する調査研究班; 特定疾患情報(医療従事者向け) 診断・治療指針[平成 15 年 11 月 10 日更新])。

このような進歩にも関わらず、患者様の中には、反復する中耳炎、肺炎や気管支拡張症などの慢性肺疾患などに難渋され、就職にもつげず、生命の危険を感じながら、不安と闘っている方、不幸にも死亡された方がおられる事を聞き及んでいます。低・無ガンマグロブリン血症では、血清トラフ値を適正に保った静注用人免疫グロブリン補充が極めて大切です。しかし、感染に苦しんでおられる患者様、ご家族の方々から「十分量の補充が受けられない」との訴えをしばしば耳にします。

保険の審査に当たり薬剤の添付文書が参考にされるものと存じます。各社の静注用人免疫グロブリン製剤の添付文書では、一律、対象疾患として「低・無ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用する場合」と並列してあり、用量として「通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリン G として 2,500~5,000mg (50~100mL) を、小児に対しては、1回人免疫グロブリン G として 100~150mg (2~3mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。症状によっては適宜増減する。〔資料 7〕と、最近の学術的傾向に比べ用量が低いままとなっています。重症感染症における抗生物質との併用については、昨年

過剰投与が問題となっていますが、低・無ガンマグロブリン血症も、審査の際に適応外使用として同列に扱われているのではないかと気がかかります。唯一の頼みは「症状によっては適宜増減する」事ですが、低・無ガンマグロブリン血症を伴う原発性免疫不全症候群にあっても、保険審査上なんらかの制限があるのではないかと危惧します。

### (3) 海外での承認状況

海外においては、米国、イギリス、ドイツ、フランス、スイス等で承認されており、投与量に関しては多少の差異はありますが、成人、小児の区別なく概ね 200mg/kg 体重以上(100～800mg/kg 体重)とされており(資料8)。

また、FDA は本疾患に対する投与量についてガイドライン案を公表しており、成人、小児の区別なく 200～600mg/kg 体重とすることを推奨しております(資料9)。

## 5. 代替療法の有無

低・無ガンマグロブリン血症に対する治療法は、静注用人免疫グロブリン製剤の補充療法以外にはありません。本疾患に起因する中耳炎、肺炎や気管支拡張症などへの抗菌薬治療は対症療法にすぎず、これら症状の反復を防ぐことはできません。

## 6. 承認後の対応

承認して頂きました場合には、その後の市販後調査において、静注用人免疫グロブリン製剤の適正使用の推進、安全性、副作用情報について、本研究班、日本小児科学会、日本臨床免疫学会等、関連学会と連携しつつ全面的に協力させて頂く所存でございます。また現在、そのための診療ネットワークの整備を検討中でございます。

低・無ガンマグロブリン血症における静注用人免疫グロブリン製剤の適正な使用の有無は、患者様の QOL と生命に直結します。従いまして、本調査研究班としては、低・無ガンマグロブリン血症に対する静注用人免疫グロブリン製剤の用法及び用量について成人、小児の区別なく、上記「3. 用法及び用量」の変更要望のように時代にあった見直しをお願いするものです。

なお、患者団体である「つばさの会」より、2005年6月30日に同様な趣旨の要望書が厚生労働大臣に提出

されている事を申し添えます(資料10)。

## 【資料】

資料1: 鳥居新平ら。厚生省特定疾患原発性免疫不全症候群 昭和62年報告書141、1988

資料2: 原発性免疫不全症候群に関する調査研究班; 特定疾患情報(一般者向け) [平成15年11月10日更新]; 難病情報センター ホームページ (<http://www.nanbyou.or.jp>) からの転載

資料3: 2005 Up To Date: ホームページ ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)) からの転載

資料4: 金兼弘和ら。日本臨床免疫学会誌 25:337、2002

資料5: 厚生労働省健康局疾病対策課編纂「難病の診断と治療指針」(東京六法出版)

資料6: 原発性免疫不全症候群に関する調査研究班; 特定疾患情報(医療従事者向け) 診断・治療指針 [平成15年11月10日更新]; 難病情報センター ホームページ (<http://www.nanbyou.or.jp>) からの転載

資料7: 我国における静注用人免疫グロブリン製剤に関する一覧表

資料8: 海外の IVIG の「低並びに無ガンマグロブリン血症」関連の承認状況など

資料9: Guidance for Industry Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (Human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency (DRAFT GUIDANCE) (FDA, Nov. 2005)

資料10: 「つばさの会」による厚生労働大臣あての要望書(写)

## 「小児呼吸器領域における適応外医薬品に関する研究」

分担研究者 日本小児呼吸器疾患学会 井上 壽茂（財団法人住友病院小児科 主任部長）

**研究要旨** 日本小児呼吸器疾患学会の役員を対象に行ったアンケート調査の結果を参考に、日本小児呼吸器疾患学会薬事委員会、ならびに将来構想委員会で検討した結果、本学会として当面の活動対象薬を、気管支喘息治療用吸入ステロイド薬であるブデソニド・ドライパウダー、特発性間質性肺炎治療薬として有用性が報告され個人使用されているマラリア治療薬であるヒドロキシクロロキン、嚥下機能検査や気管支造影検査に用いられている非イオン性水溶性ヨード造影剤を中心に取り組むこととなった。ブデソニド・ドライパウダーは小児薬物療法根拠情報収集事業対象薬としてリストアップしたが、対象外として製薬企業による治験の準備が勧められることとなった。ヒドロキシクロロキンや非イオン性ヨード造影剤は必ずしも一般的な治療薬、検査用薬ではなく、保険適応がないこともあり、使用実態が不明である。そこでエビデンス収集を目的にわが国における使用実態を把握するため小児科専門研修病院を対象にアンケート調査を行った。特発性間質性肺炎は最近 5 年間に 28 例の診断例が報告された。ステロイド無効例に対しクロロキンが適応外使用され一部の症例で有効性が認められた。嚥下機能検査は 89 施設で行われており、非イオン性水溶性ヨード造影剤は誤嚥の危険性が高い場合に安全性を考慮して 35 施設で用いられていた。気管支造影検査は 7 施設で行われており、全施設が非イオン性水溶性ヨード造影剤を用いていた。

### 研究協力者

長谷川久弥 松戸市立病院新生児科  
西間 三馨 国立病院機構福岡病院  
岡田 賢司 国立病院機構福岡病院小児科  
土田 尚 国立成育医療センター  
肥沼 悟郎 慶應義塾大学医学部小児科

### A. 研究目的

日本小児呼吸器疾患学会では薬事委員会ならびに将来構想委員会において今後の本学会としての取り組み対象薬剤を検討した結果、喘息治療用吸入ステロイド薬であるブデソニド・ドライパウダー、特発性間質性肺炎治療のために個人輸入により使用されているマラリア治療薬であるヒドロキシクロロキン、嚥下機能検査、気管支造影検査のために適応外使用されている非イオン性ヨード造影剤を中心に取り組むことが決議された。

また、今後、小児感染症学会と共同で作成された小児呼吸器感染症診療ガイドラインの改訂に伴い生じてくるであろう抗菌剤の適応外使用に関する検討も課題として提案された。本年度の取り組みは、ブデソニド・ドライパウダーを小児薬物療法根拠情報収集事業対象薬としてリストアップすること、ヒドロキシクロロキンの特発性間質性肺

炎に対する、ならびに非イオン性水溶性ヨード造影剤の嚥下造影検査と気管支造影検査に対する適応外使用の実態を把握することとした。

### B. 研究方法と結果

#### 1. ブデソニド・ドライパウダーについて

昨年度作成したチェックリストを参考に小児薬物療法情報収集事業対象薬として資料の収集・作成を行い提出した。しかし、本剤は成人においてすでに気管支喘息の適応を有し、ブデソニド吸入懸濁液は臨床治験が終了し、審査待ちの状況であることから、小児における適応拡大には臨床治験が不可欠であり、本事業で扱うことは困難との判断で、企業主導による臨床治験実施に向け準備中である。

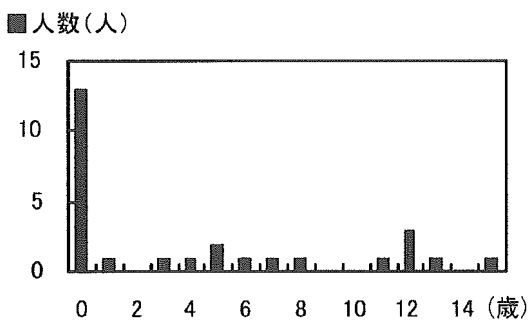
#### 2. ヒドロキシクロロキンについて

昨年度から検討を開始したが、小児における特発性間質性肺炎は極めて稀な疾患であり、わが国における発症頻度を知るとともに治療状況を把握するために、日本小児科学会の小児科専門医研修施設（498 施設）を対象にアンケート用紙を送付した。調査項目は最近 5 年間の新規診断症例の有無、症例の年齢、性別、診断方法、治療内容、予後である。

結果：回答は 266 施設（53.4%）から得られた。そのうち

特発性間質性肺炎を最近の5年間に経験したことがあると回答したのは19施設(7.1%)で、患者数は28例(1施設あたり1~5例)であったが、そのうち1例は詳細不明であったので27例について解析した。男女比は12:15とほぼ同数で、診断時年齢は0~15歳(0歳13例、1~5歳5例、6~10歳3例、11~15歳6例)であった(図)。

図 特発性間質性肺炎患児の診断時年齢分布



診断が病理組織学的に確定している例は10例で、他は臨床症状や画像、血液検査により行われていた。治療としてはステロイドが23例、クロロキンが9例、免疫抑制剤が10例で用いられ、1例のみ肺移植が行われていた。予後としては経過観察期間が様々であるが、治癒が7例、軽快が7例、不変が5例、死亡が5例で3例は不明であった。ステロイド単独治療例の予後は良好で5例中4例は治癒し、他の1例も軽快していた。これに対し、ステロイドと免疫抑制剤を併用した例は3例とも死亡していた。また、クロロキンをステロイドと併用した2例は共に治癒していた。ステロイド・クロロキン・免疫抑制剤を併用した7例では2例が軽快傾向であった他は4例が不変、1例が死亡であった。以上から、治療の第1選択はステロイドであり、ステロイドの反応性が不十分な場合にクロロキンまたは免疫抑制剤が併用されているが、免疫抑制剤の追加効果は乏しく、クロロキンは一部の症例で有効と考えられる結果であった。

### 3. 嚥下機能検査ならびに気管支造影に用いる造影剤について

日本小児科学会の小児科専門医研修施設(498施設)に対し、最近5年間に実施した嚥下機能検査ならびに気管支造影検査の例数、その際使用した造影剤の種類、実施に際しての問題点についてアンケート調査を郵送法で実施した。

結果:回答は266施設(53.4%)から得られた。

#### 1) 嚥下機能検査について

実施経験ありと回答した施設は90施設(33.8%)で、実施症例数は1例から多い施設では1000名以上とする施設までであった。また、小児科では経験がないが小児外科や耳鼻科などで行っているとの回答が12施設から報告された。用いられている造影剤は硫酸バリウム(以下、バリウム)が32施設、アミドトリゾ酸ナトリウムメグロミン(ガストログラフィリン:以下、メグロミン)が31施設、造影CTや血管造影に用いられる非イオン性水溶性ヨード造影剤(イオバミドール、イオヘキソールなど)が36施設であった。また、5施設ではバリウムまたはメグロミンと非イオン性水溶性ヨード造影剤が併用されていた。実施上の問題として、バリウムやメグロミンを用いると誤嚥による合併症を生じる危険性が高いため安全性を考慮し非イオン性水溶性ヨード造影剤を用いているが保険適応がなく高価であるとの指摘が8施設から出された。

#### 2) 気管支造影検査について

実施経験ありと回答した施設は7施設(2.6%)で、実施症例数は1例から多い施設では数十例であった。また、1施設のみであるが小児科ではなく胸部外科で実施しているとの回答があった。用いる造影剤はすべて非イオン性水溶性ヨード造影剤(イオバミドールまたはイオヘキソール)であった。問題点として撮像タイミングの難しさや軽度の発熱などが挙げられた。また、一部の施設からは保険適応のある造影剤がないことを指摘する意見があった。

### 考察

日本小児呼吸器疾患学会として未承認薬使用問題検討会議候補薬、及び小児薬物療法根拠情報収集事業用候補薬について薬事委員会ならびに将来構想委員会において検討を行った。その結果、前者の候補薬はリストアップされなかったが、後者の候補薬としてブデソニド・ドライパウダーがリストアップされた。しかし、対象外であるとの判定で製薬企業による治験実施に向け準備が進められることとなった。今回の対象薬とはならないが、本学会として

独自性が高く適応外使用解決に向けたアクションが必要との判断からヒドロキシクロロキンと非イオン性水溶性ヨード造影剤について長期的取り組みを行うことが決定した。

ヒドロキシクロロキンは小児の特発性間質性肺炎の有効な治療薬としてステロイド治療に追加して用いられ<sup>3)</sup>、ネルソンの小児科学にも選択肢として記載されている<sup>9)</sup>。諸外国においても特発性間質性肺炎に対する適応はないのが現状であるが、わが国においてこれまでに3例の有効例が文献的に報告され<sup>3,4,5)</sup>、その後も数例の使用例が学会報告されている。現在わが国では薬局方から削除されているため、個人輸入に依存しているのが現状である。したがって、稀少疾患に対するオーファン薬として使用可能となる可能性を模索するため、わが国における小児の特発性間質性肺炎の発生頻度ならびに治療の実態把握を試みた。その結果、最近5年間に新たに診断された15歳以下の特発性間質性肺炎と考えられる症例は27例に達し、多くはステロイド治療を受け、ステロイドに対する反応が良好な場合は比較的予後良好であった。ステロイドに対する反応が不良であった場合次の選択肢として免疫抑制剤は効果が乏しいのに対し、クロロキンは一部の例で有効な治療となっていた。肺移植が必ずしも容易な治療選択でない現状を考えればクロロキンの使用を試みざるをえないのが現状であろう。

嚥下機能障害を疑う場合、診断確定のため嚥下機能検査が行われる。その他の上部消化管疾患においても消化管造影が適応となる<sup>6)</sup>。現在消化管造影剤として保険適応が認められているのはバリウムとメグロミンである。しかし、誤嚥の診断に用いる場合や上部消化管閉鎖などでは造影剤が気道内へ吸引されることを想定する必要がある。バリウムは誤嚥されると気道で強い炎症反応を引き起こすとともに肺胸腔や細気管支、間質に沈着し、年余にわたって肺内に残存し胸部X線像の読影に支障をきたす<sup>7)</sup>。また、大量誤嚥により重篤な呼吸不全に陥った例や重症肺炎を合併し死亡した例の報告もある。メグロミンは浸透圧が高く誤嚥により重篤な肺炎などの合併症を誘発する危険性が高い。また、強い苦味のため引用が困難な場合も多い。したがって誤嚥の可能性が高い例に対する検査では注意深い検査手技とともに安全な造影剤の選択が必要となる<sup>8)</sup>。非イオン性水溶性ヨード造影剤は気道内に誤嚥されても比較的刺激性が少なく、速やかに吸収され

排除されるので安全に検査を行うことが可能である。小児科領域のみならず障害者や老人においても嚥下機能検査が必要となる場合は多く、適応拡大が強く望まれる。

気管支造影検査は画像診断法の進歩に伴い適応となる患者の数は限定されている。しかし、一部の患者においては不可欠な検査であることに変わりはない<sup>8)</sup>。しかし、従来用いられてきたディオノジールが製造中止となり適応のある造影剤がなくなった。これに伴い非イオン性水溶性ヨード造影剤が適応外使用されている<sup>9) 10)</sup>。わが国における適応患者症例は必ずしも多くはないが、適切な医療を提供するためには不可欠な検査であり、適応のある薬剤が望まれる。

## 文献

- 1) Dinwiddie, R et al. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol* 34:23-29,2002
- 2) Pediatric interstitial lung diseases. 1451-53, Nelson Textbook of Pediatrics 17<sup>th</sup> ed.
- 3) 古賀一吉, 他: クロロキニンが有効であった特発性間質性肺炎の1例. *日本小児呼吸器疾患学会誌* 9:4-10,1998
- 4) 山本剛, 他: 特発性間質性肺炎に著効したクロロキニン療法の経験. *日本小児呼吸器疾患学会誌* 14:16-22,2003
- 5) 小久保雅代, 他: クロロキニンが著効した特発性間質性肺炎の6歳男児例. *日児会誌* 108:1421-26,2004
- 6) 中野美和子, 他: 周産期の検査マニュアル 新生児編 基本的な検査 35 消化管造影検査. *周産期医学* 30:増刊号 573-579,2000
- 7) 野崎園子, 他: バリウム誤嚥の2症例—胸部エックス線写真の長期追跡— *医療* 60:267-271,2006
- 8) 渡辺篤, 他: 気管支造影の現状アンケート調査から. *日本胸部疾患学会雑誌* 33:127-131,1995
- 9) 花輪和己, 他: 小児呼吸器疾患に対する気管支造影剤の製造設計. *日本薬学会年会講演要旨集* 125:168,2005
- 10) 松本裕暁, 他: 非イオン性造影剤を用いた気管支造影の試み. *気管支学* 16:336-341,1994



## 小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集と それらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究

分担研究者 小児栄養消化器肝臓学会 河島 尚志 東京医科大学小児科

**研究要旨** 小児栄養消化器肝臓領域における使用薬剤の小児薬用量の設定と小児適応を推進することを目的とし、優先順位が高い薬剤について適応拡大に必要とされる資料作成を行った。この目的のため、各ワーキンググループの立ち上げによる小児薬用量の設定を行い、昨年的小児潰瘍性大腸炎治療指針案に引き続き小児クローン病治療指針を作成した。また、これらに疾患に利用されるメサラジンの実態調査を行い小児での適応拡大について厚生労働省医政局に申請のための準備を行った。同様にピロリ菌除菌ガイドラインならびに胃食道逆流に対するガイドライン B 型・C 型肝炎についてそれぞれワーキンググループにて小児薬容量を検討中である。このような活動を行うも本領域では小児適応が現在まで得られていない。

### 調査研究協力委員

豊田 茂 神奈川県衛生看護専門学校付属病院小児科  
乾 あやの 国際医療福祉大学付属熱海病院小児科  
田尻 仁 大阪府立急性期・総合医療センター小児科  
今野武津子 札幌厚生病院小児科

成し、それに基づきメサラジン(薬品名ペンタサ)において日清キョーリン製薬と共同で使用実態調査を行い、小児での適応拡大について厚生労働省ならびに医政局に審査を平成 18 年度に予定している。さらに、ピロリ菌除菌ガイドラインならびに胃食道逆流に対するガイドラインについてそれぞれワーキンググループにて小児薬容量を決定した。

### C. 研究結果

プライオリティーリストに関係して可能な限り要約表を作成した(表 1)。

またメサラジンの本邦における実態調査を行った。結果は別表のごとくであり 2 次調査を行い集計している(表 2 にアンケートの一部を抜粋)。

さらにクローン病小児治療指針を作成した(表 3)。

### D. 考察

メサラジンに関しては薬品メーカーの協力と積極的姿勢から、申請準備中の運びとなったが、他のプライオリティーリストにのせた薬剤の小児適応については、メサラジンを除いて現在申請予定はなく、企業側にとっては小児での申請を行うことは非常に難しいことと、行政面よりの後押しがあれば小児での適応にたいし働くとの回答が数社から得られた。このことから薬品メーカーへの法律的義務などの検討が必要と考えられた。

しかし、引き続き各種ワーキンググループを結成し、

### A. 研究目的

小児栄養消化器肝臓領域における使用薬剤の小児薬用量の設定と小児適応を推進する。

### B. 研究方法

小児栄養消化器肝臓領域の現在使用されており小児の適応がない薬剤のプライオリティーリストと 17 薬剤のプライオリティーリストの作成を行った。本年度はプライオリティーリストの順番をより現実的に認可採用が見込まれるものと臨床的重要性を鑑み変更した。

この準備ならびによりエビデンスを高めるため各種疾患における分科会におけるワーキンググループの立ち上げを行い小児薬用量の設定を行い、治療指針を決定した。日本小児栄養消化器肝臓病学会クローン病治療指針作成ワーキンググループにより小児クローン病治療指針案を作

治療指針の作成とデータの集積がおのおのの疾患において必要と考えられ、分科会の役割を大きいと結論付けられた。

#### E. 結論

小児での適応拡大として、プライオリティーリスト作成→ワーキンググループ結成→治療指針作成→メーカーへの働きかけ→申請という道筋は有用な方法である反面、積極的でない薬品メーカーへの小児適応拡大への有効性は限界があると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. 今野武津子、小林昭夫、友政剛、金子浩章、豊田茂、

中里豊、根津理一郎、米沢俊一、三木和典、日本小児栄養消化器肝臓学会小児クローン病治療指針作成ワーキンググループ。小児クローン病治療指針案、日本小児科学会雑誌 109 (7) 815-820、2005.

2. 今野武津子、小林昭夫、友政剛、金子浩章、豊田茂、中里豊、根津理一郎、米沢俊一、三木和典、小児炎症性腸疾患の治療指針 小児クローン病治療指針案、日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 19 (1) 64-69、2005

##### 学会発表

豊田茂。研究会発足の経緯及び主旨の説明、小児科領域におけるペンタサ錠の使用実態調査研究会9月11日、2005年

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

小児薬物療法根拠情報収集事業用プライオリティリスト

学会名： 小児栄養消化器肝臓学会

要望医薬品	要望内容の概要 (効能・剤形等)	要望年齢	学会内 優先順 位	カテゴリ分類		海外承認(当該効能)				備考	
				医薬品の類 型	優先度の根 拠	米	英	独	仏		他
ウルソデオキシ ンコール酸	胆汁うっ滞に伴う肝疾 患の利胆、慢性肝疾患 における肝機能の改善	新生児以上	3→1	2)-(ア)- ②	(ア)-① (イ)-① (ウ)-③	△	○	△	△	△	世界52カ国において使用され、明ら かに肝移植や死亡の時期を遅らせ るエビデンスのある薬剤である。す でに小児の教科書レベルにも記 載されている。対象疾患は胆道閉 鎖症、PSC,PBCなど幅広く早期に 承認をおねがいしたい。
ランソプラゾール	胃潰瘍・十二指腸潰 瘍におけるヘリコバ クター・ピロリに除 菌・GER	GER 新生児以 上 ヘリコバク ター・ピロリ除菌 5歳以上	4→2	1)-(イ)- ②	(ア)-① (イ)-① (ウ)-③	OGEF に関し ての み	△	△	△		多くの内外の国にヘリコバクター・ ピロリ除菌のガイドライン(小児を 含め)に記載され、使用されている にもかかわらず小児適応がない。 また、GEFの治療ガイドラインに記 載されているが、OD錠であること、 適応外使用を多数国内で使用され ている。
ファモチジン	GER、胃炎、逆流性食 道炎	全小児例	9→3	2)-(イ)-①	(ア)-① (イ)-③ (ウ)-③	OGER	△	△	△	△	米国等では小児の適応を有してい るが、国内では小児の臨床試験が 未実施のため適応を取得していな い
ペンタサ	潰瘍性大腸炎・クロー ン病	全小児例	1→4	3)-(ア)	(ア)-② (イ)-② (ウ)-③	△	△	△	△	デン マーク	すでの製薬メーカーより本年度小 児の申請予定、大容量に関しては 成人の認可がまだのため行わない
PEG-インター フェロン	C型慢性肝炎	全小児例	5	3)-(ア)	(ア)-① (イ)-② (ウ)-①	△	△	△		スイス、 カナダ	有用性は高く、エビデンスのある論 文はあるが、18歳以下での安全 性・有用性は不明との記載あり。国 内での使用例は現在ごく少数だ が、いずれ使用されているIFNがす べてこの製剤に変更になる。
リバビリン	C型慢性肝炎、慢性肝 疾患に肝機能改善	全小児例	6	2)-(イ)- ②	(ア)-① (イ)-② (ウ)-①	△	×	×	×		有用性は高く、PEG-IFNとの併用 でエビデンスのある論文はあるが、 18歳以下での安全性・有用性は不 明との記載あり。国内での使用例 は非常に少ない。

小児薬物療法根拠情報収集事業用ブライオリティリスト

要望医薬品	要望内容の概要 (効能・剤形等)	要望年齢	学会内 優先順 位	カテゴリー分類		海外承認(当該効能) △:他の年齢で適応あり					備考
				医薬品の類 型	優先度の根 拠	米	英	独	仏	他	
ラミブジン	B型肝炎	全小児例	7	2)-(イ)- ②	(ア)-① (イ)-② (ウ)-②	○	不明	不明	不明		B型肝炎の経口薬として唯一の薬剤であり、海外での有用性が言われていると同時に国内でのエビデンスが証明されつつある。エビデンスレベルでIbの論文があり、またFDAは2歳以上の小児で承認している。
インフリキシマ プ	クローン病	全小児例	8	4)	(ア)-① (イ)-① (ウ)-①	△	△	△	△		小児の適応もあるが安全性が確認されていないとの効能記載となっている。
アザチオプリン (イムラン)	潰瘍性大腸炎・自己免疫性肝炎・クローン病	全小児例	13→9	2)-(イ)- ②	(ア)-① (イ)-② (ウ)-③	x	x	○	○		自己免疫性肝炎において治療指針において一般にステロイドと併用し、すでに汎用されている。また、潰瘍性大腸炎・クローン病においてもガイドラインに記載されている。
サンドスタチン 注射液、LAR	消化管ホルモン産生腫瘍 (VIP産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍)の追加	新生児を含む 小児	11→10	3)-(ア)	(ア)-① (イ)-① (ウ)-①	○*1	○*2	○*2	○*2	EU各 国*3	現在、国内での使用実態についての公表論文は症例報告程度である。サンドスタチンの治療における本邦の症例は17例(注射液15例、LAR2例)。海外でのエビデンスにより薬剤の有効性、安全性は確立しており、NCCNガイドライン*4にも掲載されている。ただし、いずれも成人患者を対象とした報告であり、小児への用量、安全性等については確立していない。
ミコフェノール 酸モフェチル 〔セルセプト〕	肝移植	全小児例	17→11	2)-(イ)- ②	(ア)-② (イ)-① (ウ)-③	△	△	△	△	△	成人肝移植では既に海外主要国で承認がある。また、小児腎移植において広く使用されている。海外での肝移植の有効性の論文は多数あるが、国内で症例報告程度である。