

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)				備考
				医薬品の類 型	優先度の根 拠	米	英	独	仏	
ポリカルボフィ ルカルシウム	過敏性腸症候群	全小児例	12	4)	(ア)① (イ)③ (ウ)③	○*	×	×	×	以前に米国において医薬品であつたが、現在OTC薬となっている。
メシル酸カモ スタット・ 100mg	1. 慢性膵炎にお ける急性症状の緩 解 2. 術後逆流 性食道炎	全小児例	10→13	2)-(イ)- ②	(ア)② (イ)② (ウ)①	×	×	×	○ 韓 国	既存の治療法・予防法がない。 成人を対象とした臨床試験で本剤 は慢性膵炎の症状(膵臓痛)を緩 解することが認められている。本剤 は慢性膵炎の病態と密接な関連の あるトリプシンを阻害する唯一の経 口剤である。小児への使用に関し ては市販後調査で6例、その他文 献で6例が報告されている。
ブレデニン	自己免疫性肝炎	全小児例	14	2)-(イ)- ①	(ア)①? (イ)② (ウ)①	×	×	×	×	これまでに潰瘍性形成のため副腎 皮質ステロイド剤の使用し難い症 例にミソリピンを使用し良好な経過 を得た症例が報告されている。小 児科領域では頻回再発型のネフ ローゼ症候群において二重盲検比 較試験が行われた結果、有効性、 安全性が示唆されている。
モサプリド	便秘症、慢性胃炎	全小児例	15	2)-(ア)-②	(ア)② (イ)③ (ウ)③	×	×	×	×	海外では中国、韓国で承認(成人) 成人での適応症は慢性胃炎である がセロトニン5-HT4が消化管全般 に分布していることから消化管運動 機能改善薬として幅広く使用されて いる。国内の使用実態についての 公表論文は、症例報告程度。散製 剤あり。
グルチルリチ ン酸	慢性肝疾患における肝 機能異常の改善	全小児例	2→16	2)-(イ)- ②	(ア)② (イ)① (ウ)③	×	×	×	×	欧州ではPhageIII,中国、韓国、イン ド、台湾などで成人で承認され、小 児領域では国内で頻回に使用され ている。マニアルにも記載されて いる。
ラベプラゾー ルナトリウム 〔パリエット〕	胃潰瘍・十二指腸潰瘍 におけるペリコバク ター・ピロリに除菌	5歳以上	16→17	2)-(イ)-②	(ア)② (イ)③ (ウ)③	×	×	×	×	現在小児製剤がなく、国内外の工 ビデンスが不足。欧州での小児申 請を検討中。成人の申請中の段階

d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	<p>(米国) 成人での承認のみ 上市年月: ACTIGAL カプセル300mg:1988年8月 URSO 250 錠250mg:1998年5月</p> <p>開発状況: ・PIII/Axcan Pharma (原発性硬化性胆管炎) ・PII/Axcan Pharma (高コレステロール血症、結腸直腸腺腫性ポリープ、C型肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎)</p> <p>(ドイツ) 成人での承認 上市年月: URSOFALK カプセル250mg:1978年10月 CHOLIT USAN カプセル250mg:1979年5月 URSOCHOL 錠150,300mg:1982年2月 UDC 錠250,400mg:1997年11月</p> <p>(フランス) 成人での承認 上市年月: URSOLVAN 200mg:1980年9月 DELURSAN カプセル250mg:1980年11月</p> <p>(イギリス) 上市年月: DESTOLIT 錠150mg:1981年5月 URSOFALK カプセル250mg:1983年9月 URDOX 錠300mg:1997年9月</p> <p>★DESTOLIT:成人・小児での承認共に有り X線透過性コレステロール結石の溶解→1日8-10mg/kgを食後2回に分けて投与、うち1回は夕食後。結石溶解後3-4ヶ月間投与。</p> <p>★URSOFALK :成人・小児での承認共に有り 原発性胆汁性肝硬変→1日10-15mg/kg/を2-4回に分けて投与。 X線透過性コレステロール結石の溶解→1日8-12mg/kgを食後2回に分けて投与、うち1回は必ず夕食後。2回の胆嚢造影または超音波検査で結石が検出されないことを確認するまで継続投与。</p> <p>★URDOX:成人での承認のみ X線透過性コレステロール結石の溶解→1日6-12mg/kgを夜1回または分けて投与、max.15mg/kg。結石溶解後3ヶ月間投与。</p>
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	ウルソサン®錠50mg、ウルソ®100、ウルソ®顆粒
b. 効能・効果、対象疾患	<ul style="list-style-type: none"> ・下記疾患における利胆 胆道(胆管・胆のう)系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患 ・慢性肝疾患における肝機能の改善 ・下記疾患における消化不良 小腸切除後遺症、炎症性小腸疾患 ・外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解 <p>【錠剤のみ】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善

c.用法・用量	<p>・下記疾患における利胆 胆道(胆管・胆のう)系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患 ウルソデオキシコール酸として、通常、成人1回50mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>・慢性肝疾患における肝機能の改善 ウルソデオキシコール酸として、通常、成人1回50mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>・下記疾患における消化不良 小腸切除後遺症、炎症性小腸疾患 ウルソデオキシコール酸として、通常、成人1回50mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>・外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解には、ウルソデオキシコール酸として、通常、成人1日600mgを3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>【錠剤のみ】</p> <p>・原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善 原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善には、ウルソデオキシコール酸として、通常、成人1日600mgを3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。増量する場合の1日最大投与量は900mgとする。</p>
---------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 完全胆道閉塞のある患者〔利胆作用があるため、症状が増悪するおそれがある。〕
2. 劇症肝炎の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕

【錠剤のみ: 効能又は効果に関連する使用上の注意】

原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善

硬変期で高度の黄疸のある患者に投与する場合は、症状が悪化するおそれがあるので慎重に投与すること。

血清ビリルビン値の上昇等がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

【慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)】

1. 重篤な膵疾患のある患者〔原疾患が悪化するおそれがある。〕
2. 消化性潰瘍のある患者〔粘膜刺激作用があるため、症状が増悪するおそれがある。〕
3. 胆管に胆石のある患者〔利胆作用があるため、胆汁うっ滞を惹起するおそれがある。〕

【相互作用】

併用注意(併用に注意すること)

1. 薬剤名等: スルフォニル尿素系経口糖尿病用薬(トルブタミド等)
臨床症状・措置方法: 血糖降下作用を増強するおそれがある。
機序・危険因子: 本剤は血清アルブミンとトルブタミドとの結合を阻害するとの報告がある。
2. 薬剤名等: コレスチラミン等
臨床症状・措置方法: 本剤の作用を減弱するおそれがあるので、可能な限り間隔をあけて投与すること。
機序・危険因子: 本剤と結合し、本剤の吸収を遅滞あるいは減少させるおそれがある。
3. 薬剤名等: 制酸剤(水酸化アルミニウムゲル等)
臨床症状・措置方法: 本剤の作用を減弱するおそれがある。
機序・危険因子: アルミニウムを含有する制酸剤は、本剤を吸着し、本剤の吸収を阻害するおそれがある。
4. 薬剤名等: 脂質低下剤(クロフィブラート等)
臨床症状・措置方法: 本剤をコレステロール胆石溶解の目的で使用する場合は、本剤の作用を減弱するおそれがある。
機序・危険因子: クロフィブラートは胆汁中へのコレステロール分泌を促進するため、コレステロール胆石形成が促進されるおそれがある。

【副作用】

副作用等発現状況の概要

*総症例数5,899例中192例(3.25%)234件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢113件(1.92%)、悪心17件(0.29%)、そう痒12件(0.20%)、AST(GOT)上昇8件(0.14%)、ALT(GPT)上昇8件(0.14%)等であった。(効能追加承認時)

【重大な副作用】

間質性肺炎(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

e.その他の問題点	特になし
f.現在の記載でどうい現実的な問題があるのか	添付文書に、小児に対する用法・用量設定がなされていない。
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)	
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)	
Cochran Reviewの評価	<p>(1)Bile acids for viral hepatitis Chen W, Liu J, Gluud C. Cochrane Hepato-Biliary Group, Copenhagen Trial Unit, Denmark Cochrane Database Syst Rev(2), 2003 《審査員の結論》胆汁酸は B 型肝炎, C 型肝炎における血清トランスアミナーゼ活性に有意な改善を導く。ウイルスマーカー, 死亡率, 肝硬変発症率, あるいは肝臓組織学への作用を支持または反論のいずれかを行う十分な証拠はない。方法論的に品質の高い試験が必要である。</p> <p>(2)Bile acids for primary sclerosing cholangitis. Chen W, Gluud C. The Cochrane Hepato-Biliary Group, Copenhagen Trial Unit, Denmark. Cochrane Database Syst Rev (2), 2003 《審査員の結論》ウルソデオキシコール酸は肝機能検査値に有意な改善を導くが, 原発性硬化性胆管炎患者における臨床効果を支持, あるいは反論するために十分な証拠はない。大規模, 高品質無作為臨床試験が必要とされる。</p> <p>(3)Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cheng K, Ashby D, Smyth R. The Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group. Cochrane Database Syst Rev(3), 2003 《審査員の結論》ウルソデオキシコール酸の有効性を評価するための試験はほとんどない。嚢胞性線維症に対するその日常使用を正当化するためのエビデンスは十分でない。</p> <p>(4)Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Gluud C, Christensen E. Cochrane Hepato-Biliary Group. Cochrane Database Syst Rev. (1), 2002 《審査員の結論》ウルソデオキシコール酸はPBCに対して最低限の治療効果がある。明白なことは、ウルソデオキシコール酸には副作用がほとんどないことである。PBCに対するウルソデオキシコール酸の一般的な使用に対しては再評価が必要である。</p>
Cochran 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、発行年など	記載内容のサマリー
今日の小児治療指針(第11版):医学書院, 323-326,1997	<p>《抜粋:新生児肝炎(大阪大学 小児科 田尻 仁)》 治療:1.利胆薬(1)フェノバルビタール3~10mg/kg/日(2)クエストラン0.5g/kg/日(3)ウルソ3~10mg/kg/日 肝不全時には投与を避ける。</p> <p>《抜粋:慢性肝内胆汁うっ滞症(仙台徳洲会病院小児科 中川美智子)》 2.薬物治療:3)ウルソデオキシコール酸(ウルソ):ヒトの体液中にも微量存在する親水性の高い胆汁酸で、分泌型の利胆作用がある。肝毒性の強い疎水性胆汁酸と置換されることで、肝細胞障害を防ぐ効果を示す。10~15mg/kg/日を投与する。胆汁酸負荷となるため肝硬変症や肝不全に進行した症例には使用できない。</p>
今日の治療指針2003:医学書院45, 915-916, 2003	<p>《抜粋:新生児肝炎(筑波大学臨床医学系 小児科 須磨崎 亮)》 ウルソは、服用後に血清胆汁酸値が上昇する時は中止する。高度の胆汁うっ滞ではそう痒感が出現することがあり、これに対してはコレパンが有効であるが、脂溶性ビタミンも吸着されるので注意が必要である。 処方例:ウルソ顆粒10mg/kg、パンビタン末0.5g、ピオフィェルミン散1g、(分3哺乳前)</p>
Heathcote E.J.: Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. :Hepatology. 2000 Apr; 31(4):1005-13.	<p>《抜粋:米国肝臓学会 診療ガイドライン》 親水性胆汁酸であるウルソデオキシコール酸(UDCA)は、13~15 mg/kg/日の用量で最高4年間投与した場合に、肝移植または死亡の時期を遅延させることが示されている。UDCA療法は、胆汁うっ滞を示す全ての生化学的マーカーも有意に改善するが、症状や関連疾患には無効である。肝移植の必要性はUDCA療法によって低減されない。</p>
McKiernan P.J. Et al: Neonatal cholestasis. Semin Neonatol., 7, 153-165, 2002	<p>《抜粋:総説》 新生児胆汁うっ滞症に対するUDCAの使用は、胆汁うっ滞の生化学的改善と、いくつかの状況における胆汁うっ滞の自然経過の改善をもたらすかもしれない。</p>
Trauner M.et al: Mechanisms of Disease Molecular Pathogenesis of Cholestasis. N.Eng.J.Med., 339, 1217-1227, 1998	<p>《抜粋:総説》 治療上の意義と今後の展望、薬物療法 ウルソジオール(ウルソデオキシコール酸)は現在、原発性胆汁性肝硬変患者の治療に認められており、3つの臨床試験の結果によれば、疾患の進行を遅らせて患者を延命させることができる。原発性硬化性胆管炎、妊娠性肝内胆汁うっ滞、嚢胞性線維症を含む他の幾つかの胆汁うっ滞性肝疾患に対しても有益効果を及ぼすと思われる。しかし、こうした疾患を持つ患者を対象とした大規模臨床試験は実施されることがなく、最近行われた原発性硬化性胆管炎に関する小規模無作為化試験では生存期間に関してウルソジオールの有益性は認められなかった。</p>

Lebensztejn DM. et al: Application of ursodeoxycholic acid(UDCA) in the therapy of liver and biliary duct diseases in children. Med Sci. Monit. 6, 632-636, 2000	《抜粋:総説》 成長期の年齢における肝臓・胆管障害における長期UDCA投与は安全であり、臨床症状、生化学的パラメーターさらに組織病理学的所見も改善する。
Colombo C. et al: Liver and biliary problems in cystic fibrosis. Semin Liver Dis. 18, 227-235, 1998	《抜粋:総説》 UDCA治療は、現在最も有用性ある治療的アプローチである。その目的は、胆汁粘性や胆汁酸組成の面からの胆汁排泄の改善である。
Mieli-Vergani G. et al: Immunological liver diseases in children. Semin Liver Dis. 18, 271-279, 1998	《抜粋:総説》 小児の自己免疫肝障害(AIH,ASC等)に対する免疫抑制剤や免疫調整剤(UDCA)の役割はこれから定義される。
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
Nittono H et al: Ursodeoxycholic acid in biliary atresia. Lancet I , 528, 1988	駿河Ⅱ法外胆汁瘻造設胆道閉塞患児6例(4~10週齢)に対して、術後UDCA15mg/kg/日を1~2週間投与した結果、4例は胆汁流量が改善(1日胆汁排泄量が100mL以上測定)した。これらの患児についてはT-ビリルビンや他の肝機能検査値が減少した。
Cotting J.et al: Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and longstanding cholestasis Gut,31,918-921, 1990	嚢胞性線維症における胆汁うっ滞症患者8名(10~24歳)に対して、1日UDCA15~20mg/kgを6ヶ月間経口投与した結果、全例ALT、ALPが有意に改善し、栄養状態も体重増加等有意な改善を認めた。この試験においてUDCAの認容性は良好で、副作用は認められなかった。
北谷秀樹 他: 小児肝臓移植待機患者におけるUrsodeoxycholic acid投与の有用性 日小外会誌,30, 43-49, 1994	肝臓移植待機中の胆汁うっ滞性肝疾患(胆道閉鎖症、Alagille症候群、alpha 1-antitrypsin欠損症、胆管低形成症候群)患児14例(0.6~14歳)に対して、2重盲験法を用いたプラセボ・UDCA(12.5~24.4mg/kg/日 8週間経口投与)交差法にて検討した結果、かゆみ、栄養状態、肝機能検査改善に有意な差は認められなかったが、monoethylglycinexylide(MEGX)形成試験の30分値はUDCA投与群で有意に改善した。

<p>Merli M, et al: Effect of a medium dose of ursodeoxycholic acid with or without taurine supplementation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 19, 198-203, 1994</p>	<p>嚢胞性繊維症患者51例(平均14歳:8~32歳)に対して、UDCA(10~12mg/kg/日)または、タウリン(18-22mg/kg/日)併用を6ヶ月間投与し、その後それぞれ6ヶ月間プラセボを投与しクロスオーバー試験を実施した結果、いずれの治療でも栄養状態に有意な改善は認められなかったが、慢性肝疾患を合併している患者においてはUDCA投与により肝機能検査値が改善した。</p>
<p>Kardorff R. ET AL: Long-term ursodeoxycholic acid treatment of cholestatic liver diseases in childhood--clinical and biochemical effects. Klin Padiatr., 208, 118-122, 1996, German.</p>	<p>胆道閉鎖症(10例)、Alagille症候群(4例)、肝内胆道形成不全(3例)、Byler病(3例)(平均24ヶ月齢:5-87ヶ月齢)に対して、UDCA13mg/kg/日を最低6ヶ月間投与した結果、治療変更が必要な有害事象は認められなかった。UDCA治療中、GIDHとγGTPは有意に減少した。GOT、GPTは大部分の症例で減少した。ビリルビンと肝合成パラメーターには変化は認められなかった。</p>
<p>Immacolata M. et al: Ursodeoxycholic Acid for Treatment of Cholestasis in Children on Long-term Total Parenteral Nutrition:A Pilot Study Gastroenterology 111, 716-719, 1996</p>	<p>長期間TPN(完全静脈栄養)設置時の胆汁うっ滞症患者7例(平均210日齢)に対して、UDCA30mg/kg/日を平均294日経口投与した結果、全例4~8週以内に胆汁うっ滞マーカーが正常化した。認容性は全例良好で特異な反応はなかった。</p>
<p>O'Brien SM, et al: Serum bile acids and ursodeoxycholic acid treatment in cystic fibrosis-related liver disease. Eur, J, Gastroenterol Hepatol. 8, 477-483, 1996</p>	<p>嚢胞性線維症に伴う肝疾患患者15例(平均18歳)に対して、UDCA20mg/kg/日を6ヶ月間投与した結果、有意に肝機能検査値を改善した。</p>
<p>Jacquemin E. et al: Ursodeoxycholic Acid Therapy in Pediatric Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasi Hepatology 25, 519-523, 1997</p>	<p>進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者39例(γGTP正常値群:Group1:26例:平均37ヶ月例、γGTP高値群:Group2:13例:平均72ヶ月例)に対して、20~30mg/kg/日を2~4年間経口投与した結果、Group1は11例が肝機能正常化、5例が改善、10例が不変・悪化した。Group2は6例が肝機能正常化、4例が改善、3例が不変・悪化した。有害事象は認められなかった。</p>
<p>Narkewicz MR. et al: Effect of Ursodeoxycholic Acid Therapy on Hepatic Function in Children with Intrahepatic Cholestatic Liver Disease J. Pediatric Gastroenterol. Nutrition 26, 49-55, 1998</p>	<p>肝内胆汁うっ滞症患者13例(平均年齢13.1歳)に対して2.5年間のクロスオーバー試験(UDCA15~20mg/kg/日を12ヶ月間経口投与後、6ヶ月間休薬観察、その後12ヶ月間再投与)にて検討した結果、6例はそう痒感の改善を認め、また、UDCA投与12ヶ月後有意に肝機能検査値が低下した。ビリルビン値は不変。</p>

<p>Tanaka H. et al: Beneficial Effect of Ursodeoxycholic Acid on Serum γ GTP in Patients With Biliary Atresia Following Living Related Liver Transplantation Transplant.Proc.30, 3326-3327, 1998</p>	<p>胆道閉鎖症により肝移植を施行した患児5例(平均9歳6ヶ月齢:10ヶ月齢~18歳5ヶ月)に対して、UDCA10.5mg/kg/日を平均2年間(2ヶ月間~4年7ヶ月間)経口投与した結果、UDCA投与1ヶ月後、2ヶ月後ともに全例でγ GTPが有意に改善した。他の生化学的検査値に有意な改善は認められなかった。</p>
<p>Levine A. et al: Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Preterm Neonates:Evaluation of Ursodeoxycholic Acid Treatment J. Pediatric Endocrinol. Metabolism 12, 549-553, 1999</p>	<p>新生児集中治療室の静脈栄養設置による胆汁うっ滞患児6例にUDCA15~30mg/kg/日を1ヶ月間投与した結果、3例はトランスアミナーゼ値が減少した。UDCA治療期間中、有害な事象は認めなかった。</p>
<p>Dinler G. et al: Ursodeoxycholic acid treatment in children with Byler disease Pediatrics International 41, 662-665, 1999</p>	<p>Byler病患児9例(1.5歳~9歳)に対して、UDCA15~20mg/kg/日を最低12ヶ月間経口投与した結果、重度の胆汁うっ滞にもかかわらず、γ GTPおよびコレステロール値は全例で正常化した。そう痒感は2例消失、2例改善、5例不変。有意差が認められたのはASTのみであったが、血清ALTおよびAST、ビリルビン値は減少した。肝生検組織像上も治療後胆汁うっ滞像は改善した。特記すべき有害事象は認めなかった。</p>
<p>Gilger MA. et al: Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis in Children J. Pediatric Gastroenterol. Nutrition 31, 136-141, 2000</p>	<p>過去15年間の10例のPSC患児(平均12歳:1~17歳)についてのレトロスペクティブスタディー。9例についてUDCA療法実施(平均17mg/kg/日:9~37mg/kg/日)し、有害事象は全例に認められなかった。ALP, ALT, AST, γ GTPは、治療1, 3, 6, 15, 20ヶ月後いずれも有意に減少した。</p>
<p>Sanda Nousia-Arvanitakis, M et al: Long-term Prospective Study of Ursodeoxycholic Acid on Cystic Fibrosis-related Liver Disease J Clin Gastroenterol 2001; 32(4): 324-328</p>	<p>嚢胞性線維症患者70例(2~29歳)に対して6ヶ月間隔で10年間、肝機能検査、超音波検査を用いて検討している際、発症あるいは肝臓所見を示した患者に対してUDCA20mg/kg/日を投与した結果、UDCA投与後超音波所見における結節性胆汁性肝硬変の進展は抑制された。肝機能は維持され、出血は認められなかった。限局性から結節性胆汁性肝硬変に進展した症例は1例もなかった。さらに、超音波スキャン所見において、限局性胆汁性肝硬変における多病巣性、多小葉性の変化は改善し正常化した。</p>
<p>Feldstein AE. Et al: Primary Sclerosing Cholangitis in Children:A Long-Term Follow-Up Study Hepatology 38, 210-217, 2003</p>	<p>20年間以上観察し得たPSC患児52例(平均13.8歳:1.5-19.6歳)(IBD合併81%、AIH合併35%)に対して追跡調査した結果、UDCA単独療法や免疫抑制剤併用療法は症状や肝機能検査値は初期に改善するが、長期間の結果に影響はないように思われる。</p>
<p>2重盲検等の対照薬を用いた比較試験</p>	
<p>著者、雑誌名、ページ、発行年</p>	<p>記載内容のサマリー</p>

Colombo C, et al: Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. Hepatology 23, 1484-1490, 1996	嚢胞性線維症患者55例(平均13.8歳)に対して、UDCA(15mg/kg/日)+タウリン(30mg/kg/日)v.s.UDCA+プラセボv.s.プラセボ+タウリンv.s.プラセボ+プラセボとの2重盲検比較試験を1年間実施した結果、UDCA投与は臨床的、生化学的検査値の改善をもたらした。いずれの治療群においても有害事象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	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	対象疾患は希少疾患であり、また、UDCAはエビデンスが国内外で蓄積されており有用性が認められている。	
開発が行われなかった理由	対象が希少疾患で症例数が少なく、また、治験実施時、患者に対する同意取得が困難なため。	
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	
適応外使用通知に則った申請	企業もしくは医師主導による通常の治験を行うことは困難	
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
神奈川県衛生看護専門学校附属病院小児科 豊田茂	三菱ウェルファーマ株式会社	本リスト作成協力要請⇒承諾
神奈川県衛生看護専門学校附属病院小児科 豊田茂 東京医科大学小児科 河島尚志	三菱ウェルファーマ株式会社	小児疾患適応拡大申請の意思確認⇒現在は予定していないが、厚労省の動きによって考える。

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）	ランソプラゾール タケプロン・カプセル 15・30、タケプロン・OD錠 15・30
b. 剤型	15mg、30mg 共通：腸溶性顆粒を充填したカプセル剤、 腸溶性細粒を充填した OD錠（口腔内崩壊錠）
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	5歳以上
e. 効能・効果、対象疾患	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
f. 年間症例数の予測 （5万例を超えるか？）	5万例を超えないと考えられる。また今後ヘリコバクター・ピロリの感染 率が更に低下することにより対象症例は漸次減少すると予測される。
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	武田薬品工業株式会社
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（胃潰瘍、十二指腸潰瘍等 1992年10月2日） （H.pylori 除菌の補助 2000年9月22日） 小児での承認 有・○無 開発状況（製造追加の場合も含む） 症候性胃食道逆流症
c. 海外での開発・販売企業	TAP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、英ほか世界98カ国） 小児承認あり（米、タイ ただし適応疾患はGERD）
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	タケプロン・カプセル 15・30、タケプロン・OD錠 15・30
b. 効能・効果、対象疾患	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
c. 用法・用量	通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価） の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg （力価）1日2回を上限とする。
d. 使用上の注意、慎重投与、 禁忌等の記載内容	禁忌 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者 慎重投与 （1）薬物過敏症の既往歴のある患者 （2）肝障害のある患者〔本剤の代謝、排泄が遅延することがある。〕 （3）高齢者 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. 現在の記載でどのような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、日本をはじめ各国で小児に対するヘリコバクター・ピロリ除菌のガイドラインが発表されており、臨床で一部使用されている。
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）	
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 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容
英国での状況	承認状況
	添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容
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）	
Cochran Review の評価 （全文は資料として別添）	
Cochran 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、発行年など	記載内容のサマリー
加藤晴一ほか. 小児の <i>Helicobacter pylori</i> 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学会雑誌 1997;11:173-176	適応疾患：胃・十二指腸潰瘍ともに①再発例②初回例でも合併症を伴うもの③従来の抗潰瘍薬に対し抵抗性を示す症例 除菌療法：レジメン…新3剤併用療法（ランソプラゾール 1.5mg/kg/日 最大 60mg/日またはオメプラゾール 1.0mg/kg/日 最大 40mg/日＋アモキシシリン 50mg/kg/日 最大 2000mg/日＋クラリスロマイシン 20mg/kg/日 最大 800mg）、期間…7～（14）日
加藤晴一ほか. 本邦における H.pylori 除菌ガイドライン改訂案 第 27 回日本小児栄養消化器病学会. 講演抄録集 2000;p52	上記ガイドラインからの改訂点 対象疾患：十二指腸潰瘍は初発、再発を問わず。胃潰瘍は再発例、合併症例、難治例。 治療期間：（7）～14 日、適応年齢：原則 5 歳以上
Sherman P et al.	<カナダでのガイドライン>

Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference on the approach to Helicobacter pylori infection in children and adolescents. Can J Gastroenterol 1999;13:553-559	対象疾患：胃・十二指腸潰瘍、内視鏡検査施行例 除菌療法：レジメン・・・PPI+AC、PPI+CM 治療期間・・・7～14日
Gold BD et al. Helicobacter pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:490-497	<北米でのガイドライン> 適応疾患：胃・十二指腸潰瘍、腸上皮化生を伴う萎縮性胃炎 除菌療法：レジメン・・・PPI+AC、PPI+CM、PPI+AM、治療期間・・・7～14日
Drumm et al. Helicobacter pylori infection in children: a consensus statement. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:207-213	<ヨーロッパでのガイドライン> 対象疾患：胃・十二指腸潰瘍、内視鏡検査施行例
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）	
著書、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Kato S et al. Omeprazole based dual and triple regimens for Helicobacter pylori eradication in children. Pediatrics 1997;100:e3	オメプラゾール 0.6mg/kg1日2回+アモキシシリン 30mg/kg1日2回2週間、オメプラゾール 0.6mg/kg1日2回+アモキシシリン 30mg/kg1日2回+クラリスロマイシン 15mg/kg1日2回2週間ともに安全で高い除菌率を示した。
Dohil R et al. Effective 2-week therapy for Helicobacter pylori	

disease in children. Am J Gastroenterol 1997;92:244-247		
2重盲検等の対照薬を用いた比較試験		
著書、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
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）		
著書、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		
臨床現場での必要性	ヘリコバクター・ピロリ感染は胃粘膜に慢性炎症を惹起し胃・十二指腸潰瘍を発生しやすいこと、またヘリコバクター・ピロリの除菌療法に成功すると潰瘍再発が著しく減少することは既に証明されている。小児においても以上の点は同様であり、成人での陽性・陰性が小児期の感染状態に左右されること、近年ヘリコバクター・ピロリ感染と胃癌発生との関連が報告されていることなどを考慮すると国民全体としても小児を対象とした除菌療法が承認されるメリットは大きい。	
開発が行われなかった理由	対象患者が今後減少することや3剤併用療法のため複数のメーカーが共同で開発する必要があり開発そのものが煩雑となるため。	
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	
(1) メーカー主導の治験	患者数や開発作業の煩雑さを考慮すると不可能。	
(2) 医師主導の治験	多施設共同研究の実績もあり、治験の実施可能性は高い。	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
日本小児 H.pylori 研究会	武田薬品工業株式会社	治験が組めるかどうかか問い合わせ中。

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）	ペンタサ [®] 錠 250（メサラジン・ペンタサ）
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5万例は超えない。
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	ペンタサ [®] 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) サラズ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）	
Cochran 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。
Cochran 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」 斑 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 Pediatric 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 名が治験完遂、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		
開発へのアプローチ法		
(1) メーカー主導の治験	患者数を考慮すると通常の開発は不可能。	
(2) 医師主導の治験	治験を行うとしたら、多施設共同治験となり、実質的に実施困難。	
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
日本小児栄養消化器肝臓学会	日清キョーリン製薬株式会社	<ul style="list-style-type: none"> 文献収集活動 (世界的な) <ul style="list-style-type: none"> →既実施 本邦における潰瘍性大腸炎に対するガイドラインが作成されたので、薬用量の設定の妥当性を再確認したい。 <ul style="list-style-type: none"> →未実施

ペグインターフェロン α -2a 製剤 (ペガシス)

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)	ペグインターフェロン α -2a 製剤 (ペガシス皮下注 90 μ g、180 μ g)
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	3歳～ (但し3歳以上の幼・小児に対する安全性は確立していない)
e. 効能・効果・対象疾患	C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 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
f. 年間症例数の予測 (5万人を超えるか)	不明 (5万人は超えないものとする)
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	中外製薬株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人・小児ともに承認あり(2003年10月16日)、但し添付文書上に低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児には投与しないこと。3歳以上の幼・小児に対する安全性は確立していない記載あり。
c. 海外での開発・販売企業	F. Hoffmann-La-Roche
d. 海外での成人および小児の開発。承認状況	主な外国での承認状況/承認年
	2003年10月現在、世界89カ国で承認されている。 販売国 承認年 スイス 2001年7月 EU(15カ国) 2002年6月 米国 2003年10月 カナダ 2003年8月 ニュージーランド 2003年2月 オーストラリア 2003年5月
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	ペガシス皮下注 90 μ g、180 μ g
b. 効能・効果・対象疾患	C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
c. 用法・用量	使用にあたっては、HCV-RNAが陽性であることを確認したうえで行う。 通常、成人には1回180 μ gを週1回、皮下に投与する。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	添付文書より抜粋 警告 1. 本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので「使用上の注意」に十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。 2. リバビリン製剤との併用療法については、日本人における有効性・安全性が確立していないため、併用しないこと。 禁忌 1. 小柴胡湯を投与中の患者 2. 自己免疫性肝炎の患者 3. 本剤の成分又は他のインターフェロン製剤に対して過敏症の既往歴のある患者 4. 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児 5. ワクチン等生物学的製剤に対して過敏症の既往歴のある患者 高齢者、体重50kg未満の患者は慎重投与である。

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤の投与は、下表の臨床検査値を確認してから開始すること。

	投与前値
好中球数	1500/mm ³ 以上
血小板数	90,000/mm ³ 以上
ヘモグロビン量	10g/dL以上

90 μg への減量又は中止を必要とする中等度から重度の副作用(臨床検査値異常)が報告されているので、重度の副作用を発現する可能性の高い患者又は投与開始前の臨床検査値が上記の基準に近い患者では、投与開始から2週間は原則入院させること。

本剤の投与中は各投与直前に必ず血液学的検査を実施し、90 μg への減量又は中止の必要性について検討すること。好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少が発現した場合には、下表を参考にして用量を調整すること。

	90 μg に減量	中止
好中球数	750/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満
血小板数	50,000/mm ³ 未満	25,000/mm ³ 未満
ヘモグロビン量		8.5g/dL 未満

使用上の注意

重要な基本的注意

好中球、血小板減少・貧血を起こすおそれがあるので、本剤の投与開始後2週間は血液学的検査を週2回以上、以後は各投与直前に検査を行い、投与終了後も検査値が回復するまで定期的に検査を行うこと。また肝障害、腎障害を起こすおそれがあるので、生化学的検査は4週毎に定期的に検査を行うこと。

本剤を長期投与する場合には、臨床効果及び副作用の程度を考慮して投与を行い、効果が認められない場合には投与を中止すること。なお、本剤を48週を超えて投与した場合の有効性・安全性は確立していない。

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があるか

—

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)

EU

剤型

135 μg/0.5mL 注射液プレフィルドシリンジ、135 μg/mL 注射液バイアル
180 μg/0.5mL 注射液プレフィルドシリンジ、180 μg/mL 注射液バイアル

効能・効果

代償性肝硬変を伴う患者を含め、トランスアミナーゼが上昇し、血清 HCV-RNA が陽性で、組織学的に確認された成人 C 型慢性肝炎の治療

用法・用量

投与量 180 μg を腹部又は大腿部に皮下投与する。

投与期間 48 週間実施することが望ましい

血液学的異常

好中球数が 750/mm³ 以下の場合は用量を減量することが望ましい。絶対好中球数が 500/mm³ 以下の患者については 1000/mm³ 以上に回復するまで投与を中止すること。90 μg から投与を再開し、好中球数を観察する。

血小板数が 50,000/mm³ 以下の場合は用量を 90 μg に減量することが望ましい。血小板数が 25,000/mm³ 以下の減少した場合は投与の中止が望ましい。