

平成19年2月14日

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課

中垣 俊郎 課長殿

日本小児神経学会

理事長 三池 輝久

日本てんかん学会

理事長 田中 達也

要望書

ビガバトリンについて

點頭てんかんは小児の代表的な難治てんかんである。日本では合成副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) が治療薬として主に使われているが、長期的には発作が抑制されない症例が多い。また発作が抑制されない症例においては、発達の予後もきわめて不良で、重度の知的障害を残すことが多い。このため點頭てんかんに対する治療方法の開発は重要かつ緊急の問題である。

ビガバトリンは、中枢神経系の主たる抑制物質である γ -アミノ酪酸(GABA)を増強する抗てんかん剤として開発された。1989年にイギリスでてんかんに対する臨床使用が認可され、現在は60ヶ国以上の国で市販されている。海外からの報告にしたがえば、ビガバトリンは成人および小児の部分てんかんに対して有効であるばかりでなく、小児の難治てんかんである點頭てんかんに対しても有効である。さらに、結節性硬化症を基礎疾患としてもつ症例の點頭てんかんに対しては、ACTHより有効との報告がある。視野狭窄の副作用が報告されているが、最近、イタリアのP. Curatolo教授は、ビガバトリンによる視野狭窄は50%が可逆的であると報告した(第9回アジア・オセアニア小児神経学会、2007年1月26日、セブ)。

日本では1990年からビガバトリンの臨床治験が始まり視野狭窄の副作用のため中止されたが、28人においてはビガバトリンが著効し、現在なお服用を続けている。また、それらの患者以外に難治てんかん患者のなかには主治医を通じて個人輸入のかたちでビガバトリンを服用しているものもかなり存在する。

以上のビガバトリンの海外における使用状況、医学論文におけるビガバトリンの有効性、日本における患者の要望や実態、社会的な動きを総合的に考えると、小児の點頭てんかんに対し、患者に対する説明と同意のもとにビガバトリンが治療の選択肢の一つとして使用できるようご高配をよろしくお願いいたします。

點頭てんかんにおけるビガバトリン療法

はじめに

點頭てんかん (Infantile spasm: IS) は小児の代表的な難治てんかんである。日本では合成 adrenocorticotrophic hormone (ACTH) が治療薬として主に使われているが、長期的には発作が抑制されない症例が多い¹⁾。また発作が抑制されない症例においては、発達の予後もきわめて不良で、重度の知的障害を残すことが多い。小児てんかん治療の専門医療機関には IS の発作と重度の知的障害を併せ持つ難治な患者が集中し、その治療は困難をきわめている。このため我が国における IS に対する新たな治療方法の開発は重要かつ緊急の問題である。

ビガバトリンは γ -アミノ酪酸 (GABA) の分解酵素である GABA transaminase の特異的な不可逆的阻害剤であり、中枢神経系の主たる抑制物質である GABA 濃度を上昇させることにより抗てんかん作用を発揮すると考えられている²⁾。

ビガバトリンは 1989 年にイギリスでてんかんに対する臨床使用が認可され、現在は 60 ヶ国以上の国で市販されている。海外からの報告にしたがえば、ビガバトリンは成人および小児の部分てんかんに対して有効であるばかりでなく、小児の難治てんかんである IS に対しても有効である³⁻⁸⁾。英国の治療ガイドラインではビガバトリンが IS の第一選択薬に位置づけられている⁹⁾。IS では髄液中 GABA 濃度の低下が報告されているため¹⁰⁾、脳内の GABA 濃度を上昇させる作用のあるビガバトリンが著効すると考えられる。IS における有効率はこれまでの代表的治療法である ACTH 療法とほぼ同等、またはより有効であるとする報告がある⁸⁾。さらに、結節性硬化症を基礎疾患とする症例の IS に対しては、ACTH 療法よりはるかに有効との報告が多い^{5,7,8,11)}。米国では Ovation Pharmaceuticals, Inc. が成人の難治な部分発作と IS を対象として、現在 FDA への申請準備中である。

日本では 1990 年からビガバトリンの臨床試験が始まり、200 人前後の難治てんかん患者 (16 歳以上) がこれに参加した。しかし不幸なことに、1997 年に外国でビガバトリンによる視野狭窄が報告されたこと¹²⁾を契機に日本での試験は中止された。このうち 28 人においてはビガバトリンが著効し、現在なお服用を続けている。この 28 人の患者については、2005 年に患者、家族、主治医によるビガバトリン服薬患者連絡会 (以下連絡会) が設立された。連絡会とサノフィ・アベンティス社の話し合いにより、これらの患者にかぎりサノフィ・アベンティス社の援助のもとにビガバトリンが輸入によって提供されることになった。しかし、難治てんかんでは治療は長期にわたるため、このような特殊な状態での治療続行は、患者と家族に大きな不安をもたらしている。また、連絡会の患者以外に難治てんかん特に難治な IS の患者のなかには、主治医を通じて個人輸入のかたちでビガバトリンを服用しているものがかなり存在するが、治療に際し十分な管理システムは存在しない。今後個人輸入による治療を求める難治てんかん患者が増加することも予想される。

以上のビガバトリンの海外における使用状況、医学論文におけるビガバトリンの有効性、日本における患者の要望や実態、社会的な動きを総合的に考えると、難治てんかん、なかでも小児の IS に対しビガバトリンが、日本人における有効性と副作用を十分検討した上で、一刻も早く適切に使用することが出来るように、試験の再開が切望される。

1. 対象疾病について

IS は主に乳児期に発症する代表的な難治てんかん、West 症候群ともいわれる。短い強直発作がシリーズ状に毎日数 10 回、数 100 回認められ、持続的かつ激しい脳波異常を示し、発症と共に発達の停止や、退行が認められる。てんかんの中でもこのように強い脳障害を示す群を「てんかん性脳症」と称するが、IS は「てんかん性脳症」の代表的な疾患である¹³⁾。基礎疾患として周生期障害や出生時低酸素脳症や結節性硬化症などを持つ症例がある一方で、推定病因が不明の症例もある。現在のところ IS の病態・発生機序は不明である。日本では、ビタミン B₆、合成 ACTH、バルプロ酸、ゾニサミド、ベンゾジアゼピン系の薬物が使用されてきた。しかしながらこれらの治療を駆使しても、約半数の症例では

長期的には発作が抑制されない⁵⁾。また発作が抑制されない症例の多くは精神運動発達が強く阻害され、重度の発達遅滞を遺す。発作が抑制されないと、幼児期以降にも強直発作、ミオクローニー発作など発作時に転倒する危険な発作が連日のように認められる症例が多く、日常生活上本人の困難はもとより、家族、学校、施設関係者などの介護にかかる労力は多大である。一方、治療が奏効し発作が抑制された症例では発達の促進が認められ、早期に完全に発作が抑制できた少数例では正常発達を示すものもあることから、IS では出来るだけ早期に有効薬を導入することが、その後の発作と発達の転帰を決定づけると考えられる¹⁴⁾。また、結節性硬化症も根本的な治療方法がない疾患で、臨床症状として、IS をはじめとするてんかん発作や知能障害や頭蓋内石灰化や皮質結節、皮膚症状、心臓などの内臓に腫瘍性病変を合併する。結節性硬化症を基礎疾患とする IS の中には、ACTH 療法をはじめあらゆる既存の抗てんかん薬に反応しないきわめて難治な症例が多く含まれており、この群に対する治療は長年の懸案であった。諸外国ではビガバトリンはこの結節性硬化症に合併する IS に対して特に有効であるとの報告が相次いでいる⁵⁻⁸⁾。

2. 医療上の有用性

①既存の治療方法について

IS に対する治療としては ACTH が我が国でも海外でも最も有効とされている。ACTH 療法の副作用は一過性であるが、その発現率は高く、重篤な感染症や硬膜下血腫など生命に危険をもたらす重篤な副作用も時に見られる²⁾。ACTH の効果に関しては、我が国での伊藤らの 138 例を対象とした報告によれば、93%例が初期治療に反応したものの、長期経過をみると 48%の症例で発作が再発している²⁾。また 78%の症例で中等度あるいは重度の知能障害を遺した。この結果は、IS では現在日本で使用可能な薬物を駆使しても発作は再発し、知能の予後は不良な症例が多いことを示すと同時に、IS に対する治療として合成 ACTH 以外の治療方法が必要であることを示している。

②欧米における有用性

IS に対してビガバトリンが高い有効性を示すという報告が多い。Aicardi の 250 例を対象とした後方視的研究では、ビガバトリンを投与された 68%の症例で IS が抑制されていた⁵⁾。また、IS の中でも通常特に難治とされる生後 3 ヶ月以内に発病した症例の 90%、結節性硬化症を合併する症例の 96%で有効であった⁵⁾。結節性硬化症に合併した IS の症例に対する効果は、Chiron は 92%⁷⁾、Aicardi は 96%⁵⁾、Eltermann は 92%と報告している⁸⁾。Lux らの前方視的研究では、治療開始後 12 ~ 14 カ月後の発作抑制率はビガバトリンと ACTH 療法では同等であったが、どちらの群でも無効例や再発例にもう一方の治療法を試みると、75%で反応したと報告している¹⁵⁾。

以上をまとめると、海外ではビガバトリンは IS に対し ACTH と同等の効果を示し、基礎疾患として結節性硬化症をもつ症例では ACTH よりも有効性ははるかに高い。また、ACTH 療法に反応しない症例や再発例でもビガバトリンが有効な例が多く、難治例では ACTH 療法とビガバトリンの両方の選択肢があることにより、全体の発作抑制率が向上することが示されている。さらに上記のごとく、英国のてんかん治療ガイドラインではビガバトリンが IS における第一選択薬と位置づけられている⁹⁾。

③安全性について

日本におけるビガバトリンの治験は外国で副作用として視野障害が報告されたために中止された¹²⁾。発作が 1 年以上抑制されているビガバトリン長期服用中の成人てんかん 32 例のうち、13 例 (40%) において視野狭窄が見られたとする報告がある。このうち視野障害を自覚した症例は 1 例にすぎなかった¹⁶⁾。ビガバトリンによる視野狭窄は不可逆性といわれるが、それにもかかわらず諸外国で長年使用し続けられている事実は、日常生活上の不利益が比較的軽度であること、有効例では利益が不利益を遙かに上回っていることを示している。最近、ビガバトリンの長期使用による視野障害がビガバトリン中止後に回復するという研究成績¹⁷⁾ が出され 回復例の症例報告¹⁸⁾ (10 歳と 16 歳の

てんかん患者)もなされている。また、小児てんかんと結節性硬化症の権威である Tor Vergata 大学(ローマ)の P. Curatolo 教授は、結節性硬化症をもつ IS を対象とした研究で、ピガバトリンによる視野狭窄は 50% の症例では可逆的であったと報告した(第 9 回アジア・オセアニア小児神経学会、2007 年 1 月 26 日、セブ)。また、他の報告では、ピガバトリンの視野障害は一日の内服量が多く、長期間内服している症例により多く見られるといわれる^{20,22)}。一方、IS に対するピガバトリンの効果発現は速やかで、2 週間以内に明らかになることが多い¹⁵⁾。そこで、治験の対象患者を IS に限り、かつ用量を比較的少量に設定し、期間を数ヶ月の短期間に限定して使用することにより、この副作用の発現を最小限に抑さえることも可能であると考えられる。また、乳児や知的障害のある患者では、自覚症状を訴えることが難しいため、定期的に詳しい問診、視野検査、眼底検査を行う必要がある²³⁾。

参考文献

1. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms. Report of the American Academy of Neurology and Child Neurology Society. 2004; 62: 1668-1681.
2. Ito M: Low-dose ACTH therapy for West syndrome. Initial effects and long-term outcome. *Neurology* 2002; 58: 110-4.
3. アベンティスファーマ株式会社 社内資料: Vigabatrin (MDL 71754), 20-21 (1992)
4. 田中正樹. 抗てんかん薬の現状と問題点。新しい抗てんかん薬について。ピガバトリン。*医薬ジャーナル* 2002; 38: 97-103.
5. Aicardi J. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. Sabril IS Investigator and Peer Review Groups. *Epilepsia* 1996; 37: 638-42.
6. Granstrom ML. Treatment of infantile spasms: results of a population-based study with vigabatrin as the first drug for spasms. *Epilepsia* 1999; 40: 950-7.
7. Chiron C. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997; 26: 389-95.
8. Elterman RD. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 2001; 57: 1416-21.
9. Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurology* 2004; 3: 618-621.
10. Ito M, Mikawa H, Taniguchi T. Cerebrospinal fluid GABA levels in children with infantile spasms. *Neurology* 1984; 34: 235-8.
11. Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38: 1270-1274.
12. Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ* 1997; 314: 180-181.
13. 大田原俊輔. 年齢依存性てんかん性脳症に関する研究. *脳と発達* 1997; 9: 2-21.
14. Kivity S, Lerman P, Ariel R, Danziger Y, Mimouni M, Shinnar S. Long-term cognitive outcome of a cohort of children with high-dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia* 2004; 45: 255-262.
15. Lux AL. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol* 2005; 4: 712-717.
16. Kalvianinen R. Vigabatrin, a gabanergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. *Neurology* 1999; 53: 922-926.

17. Fledelius HC. Vigabatrin-associated visual field constriction in a longitudinal series. Reversibility suggested after drug withdrawal. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81: 41-45.
18. Versino M, Veggiotti P. Reversibility of vigabatrin-induced visual-field defect. *Lancet* 1999; 354: 486.
19. Giordano D, Valseriati D, Vignoli A, Morescalchi F, Gandolfo E. Another case of reversibility of visual-field defect induced by vigabatrin monotherapy: is young age a favorable factor? *Neurol Sci* 2000; 21: 185-186.
20. Malmgren K, Ben-Menachem E, Frisen L. Vigabatrin visual toxicity: evolution and dose dependence. *Epilepsia* 2001; 42: 604-615.
21. Toggweiler S, Wieser H. Concentric visual field constriction under vigabatrin therapy: extent depends on the duration of drug intake. *Seizure* 2001; 10: 420-423.
22. Schmitz B, Schmidt T, Jokiel B, Pfeiffer S, Tiel-Wilck K, Ruther K. Visual field constriction in epilepsy patients treated with vigabatrin and other antiepileptic drugs: a prospective study. *J Neurol* 2002; 249: 469-475.
23. Schmidt T, Ruther K, Schmitz B. Are vigabatrin-associated visual field constrictions asymptomatic? *J Neurol* 2004; 251: 887-888.

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

資料12

学会名：日本小児神経学会

リストの変更：「あり」

平成 19年 3月 19日作成(更新)

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
ポトックスR注100(A 型簿ツリヌス毒素)	眼瞼けいれん、片側顔面けいれんの改善。痙攣性斜頭の改善。痙攣性麻痺に對する下肢痙攣の改善。	痙攣性麻痺における下肢痙攣に對しては2歳以上。	1	2)-(ア)-①	(ア)-① (イ)-② (ウ)-②	?	○	○	○	小児痙攣性麻痺における下肢痙攣に對しては2歳以上。	現在、小児痙攣性麻痺における下肢痙攣を十分に軽減できる治療はなく、その予後は不良である。すなわち自立歩行の困難と足関節拘縮による尖足変形が多くの場合にみられる。A型ポトックス毒素の治療が施されれば、下肢痙攣は改善され、尖足変形は大幅に軽減させることができる。理学療法や下肢舗装具の装着も治療後にはより順調に行われるようになり、約半数の障害児は比較的早い時期に安定した自立歩行の獲得が可能となる。よって身体障害者手帳2級を要する小児痙攣性麻痺の比較は減少し、また整形外科的手術件数も大幅に減少することが期待できる。
						注)①12歳以上の眼瞼性痙攣(良性本能性及び第Ⅶ神経障害を含む)②12歳以上の斜視③成人の痙攣性斜頸④65歳以下の成人における中等度以上の眉間の皺の改善	注)①1998年、2歳の小児痙攣による下肢痙攣②2002年、脳卒中による上肢痙攣	注)①1998年、2歳の小児痙攣による下肢痙攣②2001年、脳卒中による上肢痙攣	注)1998年、2歳の小児痙攣による下肢痙攣	* 1	* 1. オーストラリア(1998年10月)、オーストリア(2000年7月)、ベルギー(1998年9月)、カナダ(1999年7月)、デンマーク(1997年8月)、フィンランド(1998年11月)、イタリア(1999年10月)、アイルランド(1997年6月)、オランダ(2003年3月)、ノルウェー(1999年2月)、ニュージーランド(2001年7月)、ポルトガル(1998年7月)、ロシア(1999年1月)、スペイン(1998年2月)、南アフリカ(1998年10月)、スウェーデン(1998年2月)、イス(199

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

フェノバルビタール ナトリウム	てんかん様重積状 態(けいれん重積 症)	新生児から成 人	6→2 1)	(ア)-② (イ)- ① (ウ)- ③					Nelsonに第一選択薬ベンゾジア ゼピンの静注、注腸不可能ある いは無効なら、フェニトインまた はフェノバルビタールの静注をと 記載あり。
ステロイド ホルモ ン	筋ジストロフィー	幼児から成人	3 2)-(イ)-①	(ア)-② (イ)- ① (ウ)- ③					Duchenne型に対する糖質コルチ コイド投与による治療に関し全無 作為二重盲検法を含み約30の報 告がある。
ミタゾラム注	てんかん様重積状 態(けいれん重積 症)	乳児から成人	2→4 2)-(イ)-①	(ア)-② (イ)- ① (ウ)- ③			過去 に○		
塩酸リドカイン	てんかん様重積状 態(けいれん重積 症)けいれん発作 頻発状態の改善	新生児から乳 幼児	4→5 2)-(イ)-①	(ア)-② (イ)-① (ウ)-③					
ジアゼパム注腸液	てんかん様重積状 態(けいれん重積 症)	乳児から成人	5→6 1)	(ア)-① (イ)- ① (ウ)- ③			○	○	Nelsonにけいれん重積治療の第 一選択薬投与ベンゾジアゼピン の静注のための血管確保不可 能なら、ジアゼパム、ロラゼパム の注腸をすると記載あり。

小児血液・腫瘍疾患用薬剤の適応拡大に向けた方略

分担研究者 日本小児血液学会・日本小児がん学会 牧本 敦 国立がんセンター中央病院 小児科

研究要旨

小児血液腫瘍疾患薬剤の適応拡大に向けて、以下の4方向から研究を進めた。(1) エビデンス収集による適応拡大、(2) 臨床試験による有効性・安全性データの蓄積、(3) 日本医師会治験推進研究事業による医師主導治験の推進、(4) 企業主導治験による小児医薬品開発への働きかけ。(1) に関しては、抗がん剤併用療法検討委員会で平成17年9月までに行われた抗悪性腫瘍剤6薬剤の小児腫瘍への効能追加の後、残存した問題点を抽出してリストアップし、小児薬物療法検討会議等による解決を目指す。(2)(3) に関しては、関連する研究班の活動として行われているが、特に固形がん領域での患者リクルートが予定より遅延するなど、臨床試験実施上の問題点が多く、学会が支援しうる業務において積極的に協力する。(4) に関しては、未承認薬使用問題検討会議の結果も受けながら、治験の実現と成功に向け、企業との積極的交渉を進めている。

共同研究者

浅見 恵子	新潟県立がんセンター小児科
井田 孔明	東京大学医学部小児科
岡本 康裕	鹿児島大学医学部小児科
沖本 由理	千葉こども病院 血液腫瘍科
小原 明	東邦大学医療センター輸血部
金子 道夫	筑波大学医学群小児外科
越永 従道	日本大学板橋病院小児外科
陳 基明	日本大学板橋病院小児科
常盤 和明	舞鶴医療センター小児外科
永利 義久	九州がんセンター小児科
林 泰秀	群馬県立小児医療センター
藤沢 康司	東京慈恵会医科大学小児科
菊地 陽	埼玉県立小児医療センター

A. 研究目的

小児の血液・腫瘍疾患に用いられる医薬品は、主に成人領域で開発された薬剤が多く、年齢に関わりなくその適応疾患名によって承認されている。しかしながら、小児患者に対しては「安全性は確立されていない」「慎重投与」と明記されるなど、十分な安全性情報が存在しないのが現状である。また、小児特有の疾患については、そ

の希少性のために治験の施行が困難であり、有効性に関しても承認申請に耐えうるデータが存在しなかった。本研究では、この小児血液・腫瘍疾患に対して必要な薬剤の臨床導入と適応拡大を目的として、様々な方向から研究活動を行う。

B. 研究方法

1. エビデンス収集による適応拡大

- (1) 抗がん剤併用療法検討委員会
- (2) プライオリティリストの刷新
- (3) 小児薬物療法検討会議
- (4) 日本小児科学会社会保険委員会

2. 臨床試験による有効性・安全性データの蓄積

厚生労働科学研究(堀部班、牧本班、金子班)との協力による臨床試験の推進

3. 日本医師会治験推進研究事業による医師主導治験の推進

治験推進研究事業「難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの第I-II相臨床試験」への協力による治験の推進

4. 企業主導治験による小児医薬品開発への働きかけ

- (1) 実施中の企業主導治験への協力
- (2) 計画中の企業主導治験への協力

- (3) 未承認薬使用問題検討会議の結果に基づく企業との交渉

C. 結果

1. エビデンス収集による適応拡大

- (1) 抗がん剤併用療法検討委員会
(平成 17 年度で終了)

「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」の枠組みの中で、従来問題となっていた 6 薬剤(ドキソルビシン、エトポシド、イホスファミド、アクチノマイシン D、シスプラチン、カルボプラチン)について小児悪性固形腫瘍(ただしアクチノマイシン D は横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、ウイルス腫瘍のみ)の適応拡大を意図した報告書を作成した。同委員会、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会、および医薬品・医療機器総合機構の審査と承認を経て、最終的に 2005 年 9 月に全薬剤の適応拡大(添付文書への反映)が実現した。

- (2) プライオリティリストの刷新

上記(1)の活動後に、小児がん領域の適応外使用問題について基礎的調査を行い、残存した問題点を抽出してリストアップし、行政への働きかけが必要な薬剤の候補を整理した。これは、学会委員会内検討の結果であるので、今後、この基礎資料を基に学会評議員のレベルまでアンケートを実施してプライオリティリストを刷新する。

- (3) 小児薬物療法検討会議

上記(2)の結果を元に以下の 3 剤について報告書要旨を作成、提出した。今後、他の薬剤についても検討し、厚生労働省と相談しつつ報告書要旨を作成していく。

- ① G-CSF 自己注射
- ② フルコナゾール懸濁液
- ③ イホスファミド(悪性リンパ腫)

- (4) 日本小児科学会社会保険委員会との協働

上記(3) - ①については、社会保険との関わりも重要であるため、日本小児科学会社会保険委員会へ要望書を提出した。

2. 臨床試験による有効性・安全性データの蓄積

～他の厚生労働科学研究との協力による臨床試験の推進～

厚生労働科学研究のがん臨床研究事業堀部班、金子班、および小児疾患臨床研究事業牧本班では、小児血液・腫瘍疾患に対する標準治療の開発を意図した複数の多施設共同臨床試験を推進している。日本小児血液学会、日本小児がん学会として、これらの臨床試験が円滑に運営されるよう、以下のような活動を行った。

- (1) 臨床研究審査検討委員会(日本小児血液学会)による個々の臨床試験の妥当性の審査
- (2) 患者リクルートと臨床試験への協力に関する学会員への呼びかけ

3. 日本医師会治験推進研究事業による医師主導治療の推進

～治験推進研究事業「難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの第 I-II 相臨床試験」への協力による治験の推進～

現在、9 症例が登録され、継続中である。症例登録が予定よりも遅れているため、学会や疾患別臨床研究グループを通じた治験への患者リクルート呼びかけを行った。

4. 企業による小児医薬品開発への働きかけ

- (1) 企業主導治験への協力

抗真菌剤(製造販売承認後臨床試験) 1
抗悪性腫瘍剤(治験) 1
(製造販売承認後臨床試験) 1
を実施中。

- (2) 未承認薬使用問題検討会議の結果に基づく企業との交渉

現在、わが国に導入されていない薬剤(未承認薬)に関する問題解決のために「未承認薬使用問題検討会議」が行われている。小児血液・腫瘍疾患では、以下の関連 3 剤が検討され、治験実施への働きかけが行われている。学会としても、関連企業への積極的な働きかけを行い、1 薬剤は治験開始、2 薬剤について治験の実現に向けた打合せを開始している。

- ① クロファラビン
- ② ネララビン
- ③ PEG-アスパラガーゼ

D. 考察と結論

小児血液・腫瘍疾患領域への必要な薬剤導入と適応外使用薬剤の適応拡大について、必要な方略を検討し、根拠情報の収集、治験および臨床試験への支援と協力、行政との共同歩調など、多方面からの活動を支援、または直接実行して成果を上げてきた。

昨年度「小児薬物療法検討会議」の開始をにらみ、小児がん領域の適応外使用問題について基礎的調査を行い、残存した問題点を抽出してリストアップし、行政への働きかけが必要な薬剤の候補を整理した。この作業によって「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」が終了しても、依然、この問題が解決したとは言い難い状況も判明した。今年度は、実際にこの問題解決のために、3つの薬剤についてエビデンス収集を行い、一部は日本小児科学会社会保険委員会への働きかけを行った。

また、研究者主導臨床試験、および、医師主導治験の実施にも、学会として積極的に協力できるよう働きかけている。

今後は「小児薬物療法検討会議」および「未承認薬使用問題検討会議」との歩調を合わせつつ、それぞれ適応外薬剤と未承認薬の導入について、学会として企業とも共同しながら積極的に活動する必要がある。幸い「未承認薬使用問題検討会議」で検討された3剤については、経済上採算に合わない小児医薬品開発であるにもかかわらず、1つは治験が開始され、2つは積極的に準備がなされている。

来年度は、根拠情報の収集、治験および臨床試験への支援と協力、行政との共同歩調、の方略に基づき、さらなる成果が挙げられるよう活動を継続する。

E. 研究発表

(総説)

1. 河本 博, 牧本 敦.

日常診療に役立つ最新の薬物治療と副作用対策：悪性固形腫瘍(総説)

小児科 第47巻 第5号 648-655頁 2006年

2. 牧本 敦.

がん化学療法の実際—EBMを中心に 小児がん

医学と薬学 第55巻 第5号 702-711頁

2006年

3. 牧本 敦.

医師主導治験 小児がん領域

Cancer Frontier 第8巻 170-175頁 2006年

(教科書)

1. 牧本 敦. (分担執筆)

「横紋筋肉腫」

大関 武彦, 他 編: 今日の小児治療指針
第14版 医学書院(東京) 2006年

2. 牧本 敦, 他. (分担執筆)

「小児固形がん」「小児の白血病とリンパ腫」

日本臨床腫瘍学会 編: 新臨床腫瘍学 南江堂
(東京) 2006年

「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」

分担研究者 日本小児アレルギー学会 河野 陽一 千葉大学大学院医学研究院小児病態学

研究要旨

小児アレルギー診療において必要な薬剤の適切な適応獲得について、昨年度行ったアンケートを基に、適応拡大または対象年齢拡大のための添付文書改訂を実現することが可能な医薬品を選定し、日本小児アレルギー学会薬務委員会委員（本研究班研究協力者）による、該当製薬企業への直接交渉を行った。その結果をふまえて、プライオリティリストを更新した。クロモグリク酸ナトリウムについては臨床試験に向けて実際の活動が開始され、プランルカストは使用実態調査が計画された。

研究協力者

井上 壽茂	住友病院小児科
岩田 力	東京家政大学家政学部児童 学科
宇理須厚雄	藤田保健衛生大学坂文種報 徳會病院小児科
小田島安平	埼玉医科大学小児科
栗原 和幸	神奈川県立こども医療セン ターアレルギー科

業へ働きかけを行い、添付文書の改訂のための実行プランの策定を企図した。

B. 研究方法

昨年度実施のアンケート調査を踏まえ、また昨年度からの新しい状況を踏まえてあらためてプライオリティリストを作成した。また、その中から適応拡大または対象年齢拡大のための添付文書改訂を実現することが可能な医薬品を選定し、日本小児アレルギー学会薬務委員会委員（本研究班研究協力者）による、該当製薬企業への直接交渉を行った。

A. 研究目的

アレルギー疾患に処方される多くの医薬品のうち、小児に適応のある一部の医薬品については、添付文書上、低出生体重児、新生児、乳児、または4歳以下の幼児に対する安全性が確立されていない。また、同種同効薬がすでに小児の適応を得ているが、その薬剤と同等以上の効果が期待されるにも拘わらずまだ小児への適応がない薬剤、適応症が限られる薬剤の適応外使用、添付文書に明記されていないが臨床の現場で広く行われている使用法が存在している。この問題に対処するために日本小児アレルギー学会としても本研究班の目的にしたがい研究を実施し、早急に解決すべき対象医薬品のリストアップを行ってきた。今年度は、昨年実施したアンケート調査及び昨年度からの新たな状況をふまえて新たなプライオリティリストの作成を行った（別表）。これらの医薬品とその他について、現状の打開を図るため、学会として製薬企

C. 研究結果

1. 新たなプライオリティリストの作成

昨年度研究報告に示したように、日本小児アレルギー学会評議員を対象としたアンケート調査では、クロモグリク酸ナトリウム細粒の6ヶ月未満乳児への投与は約半数の医師が行っていたため、全体の症例数は多くはないものの重要と考えた。しかし、次項で示すように、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の主導で6ヶ月未満乳児への投与における安全性確認試験が行われる運びとなっており、プライオリティリストには掲載していない。

プランルカストにおいては、同じくアンケート調査にて84%にのぼる医師が1歳未満乳児へ処方している現状が明らかとなり、医薬品メーカーとしても添付文書改訂への臨床試験を行う意志が強く、学会として

もこれを重視するため、引き続きプライオリティリストへの記載を行った。

トシル酸スプラタストにおいては、実数は多くはないものの42%の医師が、適応疾患である気管支喘息以外の疾患についても処方している現状があり、本薬物の作用機序から、アレルギー疾患治療の場で今後も重要な薬物であると考え、プライオリティリストへの記載を行った。

塩酸イソプロテノールの吸入療法は、既にアスプールの液が短時間吸入療法の適応製剤となっており、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005では重症急性発作時のイソプロテノール製剤の持続吸入療法が以前にも増して重要性を持って取り上げられている。発作時治療法の改善に伴い、わが国においては今後も繁用される治療法であるが、諸外国にはない製剤であることより独自のエビデンスづくりを行わなければならない実情である。そのため、プライオリティリストに記載している。同様にβ2刺激薬の吸入療法は気管支喘息発作時治療に欠くべからざるものであり、実際には乳児に対して適応のない塩酸プロカテロール製剤が乳児喘息の発作時に頻りに用いられている。添付文書改訂に取り組む必要が依然存在しているため、プライオリティリストへ記載した。

2. 個別の薬剤に対する取り組み

(1) 塩酸イソプロテノールを用いた持続吸入療法

アスプールの液(0.5%)[®](アルフレッサファーマ株式会社)は、dl-塩酸イソプロテノールであり、気管支喘息の急性発作時において、通常治療では軽快しない症例に対し持続吸入として用い効果を上げているが、この持続吸入療法は適応外使用となる。使用実績調査および安全性確認のための臨床試験を想定して、ノーベルファーマ株式会社を仲立ちとしたアルフレッサファーマ株式会社との交渉を行った。その結果、アルフレッサファーマ株式会社が調査および試験のための準備を開始した。なお、イソプロテノールの薬理活性は1体の方が強いことが明らかとなっている。1体の製剤にはプロタノール-L注[®]があるが、これには吸入療法の保険適応がなく、薬価も高価である。両者の比較を表1に示す。日本小児アレルギー学会とし

ては、アスプールの液[®]で適応獲得を目指して進めている。

(2) プランルカストドライシロップ(オノンドライシロップ[®])の1歳未満乳児に対する使用

オノンドライシロップ[®](小野薬品工業株式会社)は、ロイコトリエン受容体拮抗薬であり、既に小児への適応が存在するが、1歳未満の小児での使用経験がなく、低出生体重時、新生児、乳児に対する安全性は確立していない、との添付文書における記載を変更すべく、小野薬品工業株式会社による、「オノンドライシロップ(気管支喘息)特定使用成績調査-1歳未満症例における使用実態調査(レトロスペクティブ)」および「オノンドライシロップ(気管支喘息)特定使用成績調査-1歳未満症例における使用実態調査(プロスペクティブ)」の二つの使用実態調査が計画された。いずれも小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005の乳児喘息の定義にしたがい、1歳未満乳児を対象にするものである。これらは独立行政法人医薬品医療機器総合機構によるいくつかの質問に答えた形で、既に実施計画書並びに調査票が作成され、実施の運びとなることである。

(3) クロモグリク酸ナトリウム(インターール[®])内服用

6ヶ月未満乳児における安全性の検討

インターール[®]内服用(インターール細粒10%[®]アステラス製薬株式会社)は、食物アレルギーに基づくアトピー性皮膚炎が適応症である。アトピー性皮膚炎の確定診断は、6ヶ月未満の乳児においても可能であり、しかも食物アレルギーによると考えられる症例は同様に6ヶ月未満でも存在する。それらに対して、インターール[®]内服用は使用されてきたが、添付文書上、「6ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)」との記述があり、適応外使用となっていた。これを打開すべく、安全性調査が必要であったが、医薬品医療機器総合機構(PMDA)安全部調査分析課主導による臨床試験が計画され、プロトコル作成に際し、実施機関の策定も含めて検討委員会が組織された。18年度内に委員会が開催され、安全性検討の実施に向けて活動が開始される。

D. 考案

昨年度、小児薬物療法根拠情報収集事業にあげた5つの薬剤のうち、クロモグリク酸ナトリウムは臨床試験に向けて具体的なプロトコルが作成されつつある。プラナルカストは医薬品メーカーによる使用実態調査が計画された。いずれも臨床の現場ではすでに低年齢の児に使用されており、適応拡大が急がれる薬剤である。来年度以降、臨床試験および調査の実施に向けて学会として協力していきたい。

インプロテレンールの持続吸入療法は、気管支喘息の重症発作時に必須ともいべき治療法であり、この治療法の適切な時期での導入により人工呼吸器装着を免れた症例は、気管支喘息の専門施設あるいは救急患者受け入れ施設ではまれではない。急ぎ適応を獲得できるよう、今後も学会としてメーカーに要請していきたい。

塩酸プロカテロールも吸入薬として、小児気管支喘息発作時に頻繁に使用される薬剤であり、気管支喘息治療の上で必須の薬剤といえる。乳児喘息への適応が必要と考える。

トシル酸スプラタストは現時点では活動が進んでいないが、代替えとなる薬剤が存在せず、薬理作用から考えると早期に使用を開始することでアレルギーマーチの予防として期待できる薬剤である。適応拡大に向けて今後も活動をするべき薬剤と考える。

E. 結論

今年度の日本小児アレルギー学会としてのプライオリティリストは、臨床試験が予定されているクロモグリク酸ナトリウムを除いた4剤を掲載した。適応拡大への行動として、クロモグリク酸ナトリウム内服は臨床試験に向けて具体的な活動が開始され、プラナルカストは使用実態調査が計画された。他の3剤については、今後も企業及び関係各所へ働きかけをしていく必要がある。

F. 参考資料

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005

吉原重美 他：乳児喘息に対するプラナルカストの臨床効果について。小児科診療 10：1701-1704,2002

木俣 肇：乳児から高齢者までの気管支喘息に対するオノンの効果。新薬と臨床 53：320-330,2004

高増哲也 他：小児気管支喘息発作に対するd1体インプロテレンール持続吸入療法 II. アスプールの少量持続吸入療法-大量療法との比較。アレルギー 47：573-581, 1998

橋本光司：インプロテレンール持続吸入療法の有用性と問題点。アレルギーの臨床 24：213-218, 2004

Yoshihara S: Early Intervention by Th-2 Type Cytokine Inhibitor in Pediatric Asthma. International Proceedings The 6th Asia Pacific Congress of Allergy and Clinical Immunology 2004

表1 アスプールの液0.5%[Ⓐ]とプロタノール-L注(0.2mg)[Ⓑ]の比較

		アスプールの液0.5%	プロタノール-L注(0.2mg)
光学異性体		d体:1体=1:1	ほぼ1体のみ
原液中の1体の濃度		2.5mg/ml	0.2mg/ml
実際の使用量における 1体の総量		5mg / 2ml 25mg / 10ml	2mg / 10ml 5mg / 25ml
1体1mgの薬価		7.6円	1,360円
適応症		気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎	アダムス・ストークス症候群、急性心不全、 低心拍出量症候群、気管支喘息
保険適応		気管支拡張症、肺気腫	
使用方法		エアゾール吸入	点滴静注、静注、筋注、皮下注

*アスプールの吸入液には1%もあり、プロタノール-L注には0.2mg(1ml)の他に1mg(5ml)のアンブルもある。

表2 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：日本小児アレルギー学会

2006年8月2日 更新

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	他	
塩酸インプロテ レノール吸入液	「気管支喘息重症発 作に対する持続吸入 療法」の用法の追加	乳児を含 む小児	1	2)- (ア) -①	(ア)-② (イ)-① (ウ)-③	×	×	×	×	オーストラリア、ポー ランド、スロバキア、 エストニア、クウェー トで販売されている が、当該用法につい ての適応は不明
塩酸プロカテ ロール吸入液	使用上の注意から「乳 児に対する安全性は 確立していない。」を削 除	乳児	2	4)	(ア)-② (イ)-② (ウ)-③	×	×	×	×	欧米の複数の喘息治療管理ガイドラインで、喘息の急性発作には一般的に はネブライザーを用いて短時間作動型β2刺激薬の吸入投与を行うことが推 奨されている。また、テオフィリン製剤が副作用の問題から使用順位が下げら れたため、本薬剤の重要性はより増してくるものと思われる。
برانلカستド ライシロップ	添付文書から「1歳未満の 小児での使用経験がな く、低出生体重児、新生 児、乳児に対する安全性 は確立していない」を削除	乳児	3	4)	(ア)- (イ)-① (ウ)-③	×	×	×	×	小児気管支喘息の発症年齢のピークは1～2歳までにあり、乳児喘息の適切 な対応は小児喘息の中でも重要な位置を占める。小児気管支喘息治療・管 理ガイドライン2005では、中等症持続型、重症持続型において吸入ステロイド 薬と併用する内服薬として、抗アレルギー薬のなかでもロイコトリエン受容体 拮抗薬を取り上げており、臨床的にも有効と考えられている薬剤である。
トシル酸スプ ラストドライ シロップ	効能・効果にアトピー 性皮膚炎、食物アレルギー を追加、使用上の 注意から「乳児(3歳 未満)に対する安全性 は確立していない」を 削除	乳幼児	4	2)- (ア) -②	(ア)- (イ)-③ (ウ)-③	×	×	×	×	アトピー性皮炎は本邦で開発された薬剤であり、海外での使用例はない。小児 気管支喘息のより良い予後確立するためには早期診断、早期治療による 早期介入が重要とされる。アトピー性皮炎はTh2サイトカインを抑制し、IgE産生を 抑制する唯一の医薬品である。アトピー性皮膚炎患者は炎症が高値になること が多く、early interventionの観点から、この薬剤の機能的特性を考えると、乳 児において優先度の高い薬剤といえる。

先天代謝異常症関連領域における適応外使用医薬品および国内未承認医薬品の現状

分担研究者 日本先天代謝異常学会 大浦 敏博 東北大学大学院小児病態学分野

研究要旨

昨年度日本先天代謝異常学会では先天代謝異常症領域で必要な薬剤について、Ⅰ. 小児薬物療法根拠情報収集事業プライオリティリスト、Ⅱ. 未承認薬使用問題検討会議候補薬プライオリティリスト、Ⅲ. 試薬の転用もしくは施設で化学合成している医薬品の3群に分けて検討した。Ⅰ、Ⅲ群の薬剤に関しては残念ながら進展は見られなかった。Ⅱ群の薬剤では、H18年度に新たにニチシノン(高チロジン血症Ⅰ型治療薬)、アグルコシダーゼアルファ(ポンベ病治療薬)、イデュルスルファーゼ(ムコ多糖症Ⅱ型治療薬)の3剤が未承認薬使用問題検討会議で審査された。またムコ多糖症Ⅰ型の酵素補充療法製剤ラロニダーゼが平成18年10月に承認されたことは特筆すべきことである。今後、国内で開発を担当する企業が名乗り出ない未承認薬に対して、新たな方策が求められている。

研究協力者

井田 博幸	東京慈恵会医科大学小児科
奥山 虎之	国立成育医療センター遺伝診療科
古賀 靖敏	久留米大学小児科
清水 教一	東邦大学医学部第二小児科
高柳 正樹	千葉県こども病院医療局長

A. 研究目的

近年の薬物療法の進歩により種々の代謝異常症治療薬が開発され、生命予後の改善のみならず、QOLの向上に寄与するようになった。特に酵素補充療法は根本治療を目指す画期的な治療法であることが明らかにされている。しかし先天代謝異常症は希少疾患であり、既に国内で市販された薬剤の適応拡大や、海外で承認された薬剤の国内治験実施も困難であることが多く、開発が進まないのが現状である。そのため、医師は保護者の同意、学内倫理委員会の承認を得て、研究費などを捻出して化学試薬を購入し患者に使用しているという現状がある。本研究では昨年度リストアップした薬物治療上必要であるが適応のない薬剤、わが国未承認で市販されていない薬剤、試薬を用いている薬剤などに関してこの1年間の進捗状況を報告する。

B. 研究方法

平成17年度日本先天代謝異常学会評議員を対象に行ったアンケート調査の結果を元に、小児薬物療法根拠情報収集事業の対象薬剤および未承認薬使用問題検討会議の候補薬を整理した。今回この1年の進捗状況について本学会薬事委員会や厚労省のホームページなどから収集した情報を基に報告する。

C. 研究結果

I. 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

1. エルカルチン錠(塩化レボカルニチン)

販売: 大塚製薬

適応: プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症におけるレボカルニチン欠乏の改善。

適応拡大: 原発性(一次性)カルニチン欠乏症。上記2疾患以外の二次性カルニチン欠乏症。

用量増量: 現在の30-60mg/kg/日から150mg/kg/日まで増量。

剤型追加: 急性期における経静脈的投与のための注射剤。

原発性カルニチン欠乏症に関しては本剤の大量投与が唯一の治療法であり、もし投与されなければ急

性脳症などを併発し予後不良である。また、二次性カルニチン欠乏症は適応2疾患以外にもイソ吉草酸血症、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症1型、2型、HMG CoA リアーゼ欠損症、3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症、脂肪酸 β 酸化障害、薬剤性低カルニチン血症等々種々の疾患で生ずることが知られており、適応拡大が必要である。また、有機酸、脂肪酸代謝障害の急性期には大量のカルニチン投与により有害なアシル CoA 化合物が体外に排泄され、アシドーシスの改善が期待される。急性期には経口薬ではなく静注薬が必要となり、剤型の拡大も必要である。以上挙げた治療法については既に代表的な小児科教科書である Nelson の教科書(17版)にも標準的治療として掲載されている。小児神経学会との共同提出である。

意義：今後タンデムマス質量分析計を用いた新生児スクリーニングの普及により多くの有機酸、脂肪酸代謝異常症の発見が予想されるため、エルカルチンの適応拡大は急務である。

進捗状況：平成18年12月本学会より大塚製薬社長宛に適応拡大の要望書を提出した。現在継続交渉中である。

2. ビオプテン顆粒(塩酸サプロプロテリン)

販売：第一アスピオファーマ

適応：ジヒドロビオプテリン合成酵素欠損、ジヒドロプテリジン還元酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症(異型高フェニルアラニン血症)における血清フェニルアラニン値の低下。

適応拡大：テトラヒドロビオプテリン(BH4)反応性フェニルアラニン水酸化酵素(PAH)欠損症における血清フェニルアラニン値の低下。

わが国においてのみ承認されている医薬品である。海外では現在治験実施中。その効果は N Engl J Med 2002;347:2122-32 に報告されている。Nelson の教科書(17版)にも新しい治療として紹介されている。学会から厚生労働大臣宛てに平成16年7月1日付けで要望書を提出した。

意義：わが国で世界に先駆けて明らかにした BH4 の

作用である。

進捗状況：米国では Biomarin 社による第Ⅲ相試験が終了した。現在 FDA への承認申請準備中。

3. ビオチン

販売：扶桑薬品、メルク・ホエイ

適応：急・慢性湿疹、小児湿疹、接触皮膚炎、脂漏性湿疹、尋常性ざ瘡

適応拡大：ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症、ピオチニダーゼ欠損症、ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害

剤型追加：原末が必要

ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症、ピオチニダーゼ欠損症ではピオチン大量投与が唯一の治療法であり、投与されなければ予後は不良である。標準的治療として Nelson の教科書(17版)に記載されている。小児神経学会との共同提出。

進捗状況：進展なし

4. フラジール内服錠(メロニダゾール)

販売：塩野義製薬

適応：トリコモナス症

適応拡大：メチルマロン酸血症、プロピオン血症における腸内嫌気性菌の殺菌。

剤型追加：散剤、水剤。

対象年齢拡大：全年齢

腸内細菌叢由来のプロピオン酸を低下させることにより原疾患のコントロールを改善させる治療法である。併用療法として Nelson の教科書(17版)にも記載されている。

進捗状況：進展なし。

5. その他の取り組み

アルギ U 顆粒、注(アルギニン製剤)

販売：味の素ファルマ

適応：先天性尿素サイクル異常症

拡大対象疾患：MELAS における脳卒中発作の急性期治療とその予防

わが国で確立された新しい治療法である。MELAS 患者の脳卒中様発作の急性期に L-アルギニンを静注することにより、症状の軽減と次の発作の予防が可能。また経口投与にて予防効果がある。医師主導型治験が開始された。

II. 未承認薬使用問題検討会議候補薬のプライオリティリスト

1. ニチシノン

対象疾患：チロシン血症 I 型

チロシン血症 I 型は、乳児期早期より肝障害を発症し、肝不全、肝癌に進行する予後不良の疾患で、肝移植の対象となる。NTBC は本症に対する唯一の治療薬であり、本剤投与により症状が改善し、肝移植も回避できる可能性がある。欧米では既に承認され、標準的治療法として Nelson の教科書 (17 版) にも掲載されている。わが国での頻度は極めて少なく、開発がなされなかった。平成 18 年 1 月 18 日先天代謝異常学会より厚労省に要望書を提出した。

進捗状況：平成 18 年 4 月未承認薬使用問題検討会議で審査。現在承認申請の検討要請中。

2. システアミン

対象疾患：シスチン蓄積症 (シスチノーシス)

本症は全身の臓器にシスチンが沈着する疾患で、乳児期より発育不良が見られ、腎尿細管性アシドーシス、ファンconi腎症、進行性の腎障害、さらに 10 歳台で腎不全に陥る予後不良の疾患である。システアミンはシスチンをリソソームから排泄させる作用を持つ唯一の治療薬である。欧米では標準的治療薬として承認されており Nelson の教科書 (17 版) にも掲載されている。本邦での頻度はきわめて少なく、開発されないが、一部の患者では実験試薬を転用して使用している。

進捗状況：平成 19 年 3 月、本学会より厚労省に要望書提出予定。

3. ベタイン

対象疾患：ホモシスチン尿症

本症はホモシステインの蓄積により知能障害、水

晶体脱臼などを来し、脳梗塞などの血管病変も合併する重篤な疾患である。ベタイン投与により体内のホモシステインは再メチル化を受け低下する。欧米ではメチオニン制限食との併用療法が標準的治療法となっており、Nelson の教科書 (17 版) にも掲載されている。メチオニン制限食は年長児では困難であり、ベタインの併用が必須である。本邦での患者数が少ないため開発がされてこなかった。しかし、新生児スクリーニングの対象疾患であり、早期承認が必要な薬剤である。わが国では実験試薬を転用して使用されている。

進捗状況：平成 19 年 3 月、本学会より厚労省に要望書提出予定。

4. イデュルスルファーゼ

対象疾患：ムコ多糖症 II 型

本症は乳幼児期より発育遅延、反復する気道感染、関節拘縮、特異な顔貌などを認め、重症型では 10 歳台に肺炎などで死亡することが多い。本剤は II 型ムコ多糖症に対する酵素補充療法製剤であり、現在米国の治験が終了し、肝腫の縮小、尿中ムコ多糖の減少、運動能力の改善など有効性が確かめられた。

進捗状況：平成 18 年 7 月米国で承認。10 月未承認薬使用問題検討会議で審査。平成 19 年 1 月に日本ジェンザイム社から承認申請がなされ、現在審査中である。

5. アグルコシダーゼアルファ

対象疾患：ポンペ病

乳児型では生後数ヶ月より心拡大、筋緊張低下がみられ、2 歳前に心不全で死亡する。遅発型では骨格筋症状が主で、呼吸不全で 20 歳までに死亡することが多い。

進捗状況：平成 18 年 3 月 EU、4 月米国で承認された。平成 18 年 4 月未承認薬使用問題検討会議で審査。現在承認審査中である。(追記：平成 19 年 4 月 18 日に承認された)

6. カルバグル

対象疾患：N-アセチルグルタミン酸合成酵素 (NAGS)

欠損症

本症は新生児期より高アンモニア血症をきたし、適切な管理がなされないと死亡する重篤な疾患である。本剤投与によりカルバミル磷酸合成酵素が活性化し、その結果尿素回路によるアンモニア処理能が改善する。プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症に合併する高アンモニア血症にも有効であり、今後適応拡大が期待されている。NAGS 欠損症は重篤な高アンモニア血症が必発であるが、本剤投与により予後は著しく改善した。EU で既に承認されており Nelson の教科書(17 版)にも標準的治療法として記載されている。進捗状況：進展なし。

Ⅲ. 平成 17 年度未承認薬使用問題検討会議で審査された未承認薬の進捗状況

1. ジアゾキサイド

対象疾患：高インスリン血症
現在治験実施中。

2. ラロニダーゼ

対象疾患：ムコ多糖症Ⅰ型
平成 18 年 10 月承認された。

3. ガルスルファーゼ

対象疾患：ムコ多糖症Ⅵ型
承認申請の検討申請中。

4. ブフェニール

対象疾患：尿素回路異常症
承認申請および治験開始の検討要請中。米国の Ucyclid 社よりブフェニールの無償提供を受け、国内でオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症患者数名を対象に臨床試験を行う予定。

D. 考察および結論

適応拡大が早急に望まれる薬剤はエルカルチンとビオプテンである。エルカルチンはプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症に伴う二次性カルニチン欠乏症が適応である。しかし、原発性カルニチン欠乏症(カルニチン転送体の異常)ではカルニチンの大量投与が唯一の確立された

治療法であり、また上記 2 疾患以外の有機酸、脂肪酸代謝異常症でも二次性カルニチン欠乏症が生じるため、適応拡大が必須である。今後タンデムマス質量分析計を用いた新生児マススクリーニングの導入が検討されており、未発症の有機酸、脂肪酸代謝異常症が発見されることが期待されている。二次的カルニチン欠乏の治療のみならず早期発見例の発症予防のためにもカルニチン投与が必要であり、早期の適応拡大が望まれる。

ビオプテンはビオプテリン欠乏症の治療薬として世界に先駆けてわが国で開発された製剤である。最近、本剤がフェニアラニン水酸化酵素欠損による高フェニアラニン血症患者の治療薬として有効であることがわが国の研究で明らかにされた。その後、欧米でも追試が行われ、米国では Biomarin 社による第Ⅲ相試験が終了し FDA への承認申請準備中となっている。わが国で開発された薬剤でもあり、早急な対応が望まれている。

未承認薬問題ではこの 1 年で大幅な進歩が見られた。とりわけ、平成 17 年 4 月に未承認薬使用問題検討会議で審査されたラロニダーゼはジェンザイム社より承認申請が行われ、平成 18 年 10 月に承認された。海外での治験データを基に作成した承認申請が認められたということで画期的なことである。その他の薬剤ではジアゾキサイドが現在治験実施中、アグルコシダーゼアルファおよびイデュスルファーゼが承認審査中であり今後の承認が期待される。

問題点としては患者数が極端に少ない疾患の場合、日本での開発に意欲を見せる企業が現われないことである。未承認薬使用問題検討会議で審査された後も承認申請が行われていない薬剤であるニチシノン(高チロシン血症Ⅰ型)、ガルスルファーゼ(ムコ多糖症Ⅵ型)の対象患者は 60 万人から 100 万人に一人の低頻度である。また今後要望書を提出する予定であるシステアミン(シスチン蓄積症)、ベタイン(ホモシスチン尿症)の対象患者も同様に少なく国内での開発が困難であることが予想される。今後このような極めて頻度の低い代謝異常症に対する薬剤の開発に当たってはウルトラオーファンドラッグとして特別の対応を行い、企業インセンティブを高める必要があると考えられる。

文献

1. 大浦敏博、全身性カルニチン欠損症とカルニチン療法
小児科：1042-1048, 1999.
2. Winter SC: Treatment of carnitine deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis.* 26: 171-180, 2003.
3. Muntau AC et al: Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *New Eng J Med* 347 (26) :2122-2132, 2002.
4. Shintaku H et al: Diagnosis and long-term treatment of tetrahydrobiopterin-responsive hyperphenylalaninemia with a mutant phenylalanine hydroxylase gene. *Pediatr Res* 55 (3) ,2003.
5. Koga Y et al.: L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology* 64: 710-712, 2005.
6. Lindstedt S et al: Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet.* 1992 Oct 3;340 (8823) :813-7.
7. Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA.: Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Engl J Med.* 1993 Apr 22;328 (16) :1157-62.
8. Wilcken & Wilcken: The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effect of treatment. *J Inher Metab Dis* 20 295-300 1997.
9. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed, Saunders, Philadelphia, Pennsylvania