

小児薬治療法根拠情報収集事業用ブライオリティリスト

学会名: 日本先天代謝異常学会 平成19年3月1日改訂

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
エルカルチン錠	原発性カルニチン欠乏症、その他の二次性カルニチン欠乏症への適応拡大。注射製剤及び用量増量が必要。	全年齢群	1	1) 2)-(ア)-①	(ア)-① (イ)-① (ウ)-①	○	○	○	○	伊	原発性カルニチン欠乏症には唯一の治療薬であり、その他の二次性カルニチン欠乏症への適応、プロピオン酸血症などへの急性期経静脈的投与なども標準的治療としてNelsonの教科書(17版)に記載されている。タンデムマスタ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原発性、二次性カルニチン欠損症の発見が予想され、適応拡大は急務である。平成18年12月大塚製薬社長宛に要望提出
ビオプテン顆粒	BH4反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症における血中フェニルアラニン値の低下。	全年齢群	2	2)-(ア)-①	(ア)-② (イ)-② (ウ)-②	×	×	×	×		わが国において開発承認された医薬品である。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。米国では第Ⅲ相試験が終了し効果が確認され、承認申請準備中である。
ビオチン散	ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症、ピオチンダーゼ欠損症、ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害。原末製剤及び用量増量も必要。	全年齢群	3	1) 2)-(ア)-①	(ア)-② (イ)-① (ウ)-①	不明	不明	不明	不明		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。
フラジール内服錠	プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症のコントロールの改善。水剤、散薬製剤も必要。	全年齢群	4	1) 2)-(イ)-①	(ア)-② (イ)-① (ウ)-①	不明	不明	不明	不明		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。
アルギン顆粒、注	ミトコンドリア脳筋症、特に脳卒中を起こすサブタイプであるMELASにおける脳卒中発作の急性期治療とその予防。	全年齢群	その他	2)-(ア)-①	(ア)-? (イ)-① (ウ)-①	×	×	×	×		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。Neurology 58(5): 827-828, 2002. 医師主導型試験が開始された。

その他の取り組み

成分名	効能・効果	優先順位	適応疾病の重篤性	医療上の有用性					海外承認(当該効能)状況				備考(現状等)	
				米	英	独	仏	他	米	英	独	仏		他
システアミン	シスチン蓄積症の治療薬	1	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、腎尿管性アシドーシス、進行性の腎障害、さらに10歳台で腎不全に陥る。	早期よりシステアミン投与することにより各種臓器へのシスチンの蓄積を防止できる。欧米での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。	○	○	○	○	○					本邦での患者数が少ないため開発がされていない。わが国では実験薬を用いて治療が行われている。平成19年3月本学会より要望書を厚労省に提出予定。
ベタイン	ホモシスチン尿症の治療薬	2	ホモシスチ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。	ピタミンB6非反応性の患児ではメチオニン制限食のみによる治療は困難であり、ベタインの併用が必須である。欧米での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。	○	不明	不明	不明	不明					本邦での患者数が少ないため開発がされていない。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。わが国では実験薬を用いて治療が行われている。平成19年3月本学会より要望書を厚労省に提出予定。
N-カルバモイル- L-グルタミン酸	N-アセチルグルタミン酸合成酵素(NAGS)欠損症	3	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ドリン酸合成酵素が活性化され、アンモニアが低下する。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。	不明	○	○	○	○					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。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。

未承認薬使用問題検討会議で審査された薬剤

ブフェニール	尿素サイクル異常症におけるアンモニアのコントロール		高アンモニア血症による中枢神経症状が主症状であり、死亡例や重度の後遺症を残すことが稀ではない。	米国、EUで承認され、血中アンモニアのコントロールに有効であることが認められている。	○	○	○	○	○					平成17年10月厚労省に要望書提出。平成18年1月未承認薬使用問題検討会議で審査された。承認申請及び治験開始の検討要請中。Ucyclid社より薬剤の無償提供を受け、数名を対象とした国内での臨床試験準備中
ニチシノン	高チロジン血症 I 型の治療薬		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ある。肝移植の対象となる。	ニチシノン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。欧米での標準的治療法であり、Nelsonの教科書(17版)にも掲載されている。	○	○	○	○	○					平成18年1月厚労省に要望書提出、同年4月未承認薬使用問題検討会議で審査された。承認申請の要請中。本邦での患者数が少ないため開発がなされなかった。わが国では個人輸入で数例の使用経験が報告されている。
ガルスルファーゼ	VI型ムコ多糖症		乳児期より低身長、骨の変形、関節拘縮、心弁膜症がみられ、進行性である。	米国で承認され、運動機能の改善、尿中ムコ多糖の減少などの有効性が認められている。	○	○	○	○	○					平成17年10月未承認薬使用問題検討会議で審査。承認申請の検討要請中。

未承認薬ブライオリテイリスト

学会名：日本先天代謝異常学会-2

平成19年3月1日改訂

現在治験中もしくは承認審査中の薬剤

ジアゾキサイド	高インスリン血症による低血糖症	低血糖を繰り返すことにより脳障害をきたし、知能障害を合併することが多い。	既に欧米で広く使用され、血糖維持の有効性が証明されている。	○	○	○	○	○	○	未承認薬使用問題検討会議で平成17年4月とり上げられた。現在治験実施中である。
アグルコシダーゼアルファ	ポンペ病（Ⅱ型糖原病）	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。	米国、EUの治験では心、呼吸機能、筋症状の改善など、有効性が確かめられた。	○	○	○	○	○	○	ポンペ病に対する酵素補充療法製剤である。平成18年4月未承認薬使用問題検討会議で審査された。現在承認審査中である。
イデユルスルファアゼ	Ⅱ型ムコ多糖症	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歳台で肺炎で死亡する。	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。	○	○	○	○	○	○	Ⅱ型ムコ多糖症に対する酵素補充療法製剤である。平成18年10月未承認薬使用問題検討会議で審査された。現在承認審査中である。

「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

昨年まで検討した小児腎臓病学会医薬品 92 品目について米国の承認状況をみる目的で今年度は PDR の収載状況を検討した。15 医薬品について日本の添付文書にない小児薬用量の設定が認められた。厚生労働省の「小児薬物療法根拠情報収集事業への 6 医薬品についての現時点での臨床試験などの検討状況を検討した。未承認薬について今年の 2 医薬品について資料提出したが、今年度さらに検討した。

研究協力者

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
大澤 光世	都立八王子小児病院薬剤検査科
幡谷 浩志	都立清瀬小児病院腎内科
小松 康宏	聖路加国際病院腎臓科
矢田菜穂子	泉大津市立病院小児科
佐古まゆみ	国立成育医療センター腎臓科

B. 研究方法

1. 昨年までに検討した 92 医薬品について米国の承認状況を見る目的で全医薬品について PDR を洗い直した。
2. 昨年提出した「小児薬物療法根拠情報収集事業」の現在我々がやっている臨床試験などについて検討した。

提出した医薬品

- 1) エンドキサン (シクロフォスファミド)： 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 (ミゾリビン)：頻回再発型ネフローゼ症候群
 - 5) ダイクロライド (ヒドロクロルチアジド)：高カルシウム血症
 - 6) レニベース (エナラプリル), ロングス (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
3. 昨年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。2 薬品の承認状況などを検討した。

A. 研究目的

1. 昨年までに検討した 92 医薬品について米国の承認状況をすべてにわたって検討する。
2. 昨年提出した「小児薬物療法根拠情報収集事業」の現在の検討活動について調査する。
3. 昨年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 2 薬品について取り上げた。それをさらに検討する。

C. 結果

1. PDR について

適応外使用と PDR

日本での適応外使用が米国でどうなっているかを PDR で調査した。

PDR2005 年版を使用、名前のみ掲載の場合、1999 年版の PDR 日本語編纂版(産業調査会事典出版センター発行)を使用(別添表参照)

フロセミド(ラシックス) 小児薬用量有り、日本では小児用量記載無し、PDR での適応症は小児では浮腫のみ

スピロラクトン (アルダクトンA) 小児薬用量有り、日本では小児用量記載無し、PDR での適応症は小児では浮腫のみ

エナラプリル (レニベース) 小児薬用量有り、高血圧(1ヶ月から)、日本では小児に適応無し

リシノプリル (ロンゲス) 小児薬用量有り、高血圧(6歳以上の小児)、日本では小児適応無し

ベナゼプリル(チバセン) 小児薬用量有り、高血圧(6歳以上の小児)、日本では小児適応無し

アムロジピン(ノルバスク、アムロジン) 小児薬用量有り、高血圧(6歳以上の小児)、日本では小児適応無し

ロサルタン (ニューロタン) 小児薬用量有り、高血圧(6歳以上の小児)、日本では小児適応無し

メチルドパ (アルドメット) 小児薬用量有り、高血圧、日本では小児薬用量記載なし

塩酸ヒドララジン(アプレゾリン) 小児薬用量記載有り、高血圧、日本では小児薬用量記載無し

バシリキシマブ(シムレクト) 小児薬用量有り、腎移植、日本では小児適応無し

オキシブテニン(ボラキス) 小児薬用量有、尿失禁など、(6歳以上)、日本では小児適応無し

カルシトリオール小児薬用量有り6歳以上(透析)3歳以上(透析前)、日本では小児適応無し

エポエチンアルファ(エスポ) 小児薬用量有り、腎性貧血、日本では未熟児のみ用量記載、小児適応無し

プラバスタチン 小児薬用量有り(8歳以上)、高脂血症

アロプリノール 小児薬用量有り、高尿酸血症、ただし二次性高尿酸血症のみ、日本では小児適応無

し

ヘパリン 日本にない小児薬用量の記載有り、日本にある腎不全で禁忌の記載なし、ただし腎炎の適応症無し

2. 昨年提出した「小児薬物療法根拠情報収集事業」の6薬剤の現在我々がやっている臨床試験などの活動。

提出した医薬品

1) エンドキサン(シクロフォスファミド): 頻回再発型ネフローゼ症候群

すでに RCT があり、教科書レベルであり、使用実態調査、小児腎臓病学会ガイドライン作成なども作成し、現在新たな臨床試験などの検討は行われていない。

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

すでに RCT があり、教科書レベルであり、使用実態調査、小児腎臓病学会ガイドライン作成なども作成した。

a) 微小変化群の CYA+PSL と FSGS の MP+CYA+PSL の単群試験(JSRDC08)

小児難治性腎疾患治療研究会(2001-2007)
2005年登録打ち切り

b) CYA+PSL と MP+CYA+PSL のランダム化比較試験(JSKDC02)

厚生労働科学研究費「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試験と臨床試験体制整備」(吉川徳茂) 2005年登録開始

3) セルセプト(ミコフェノール酸モフェチル): 小児腎移植

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・確立に関する研究(H17-小児-002)」

2006年登録開始

4) プレジニン(ミゾリピン): 頻回再発型ネフローゼ症候群

小児ネフローゼ症候群初発患者に対するミノリビンの多施設共同臨床試験 (JSRDC09)
—ミノリビン非使用例のヒストリカルデータとの比較—小児難治性腎疾患治療研究会
2006年登録開始

5) ダイクロライド (ヒドロクロルチアジド) : 高カルシウム尿症、結石、腎石灰化予防

現在臨床試験などの検討は行っていない。

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) 厚生労働科学研究費「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試験と臨床試験体制整備」(吉川徳茂) 2005年登録開始

小児 IgA 腎症におけるリシノプリルとリシノプリル + ロサルタンのランダム化比較試験 (JSKDC01)

b) 厚生労働省科学研究費 医療技術実用化総合研究事業

研究課題名: 小児慢性腎臓病 (CKD) に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬による治療のエビデンスの確立で応募中

3. 試薬利用の薬について

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)

[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タチン濃度が 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。

以下 EMEA の説明書 (EMEA 2006 2/2)

EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT REPORT (EPAR)

CYSTAGON

EPAR summary for the public

This document is a summary of the European Public Assessment Report (EPAR). Its purpose is to explain how the assessment done by the Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP) on the basis of the studies performed, led to the recommendations on the conditions of use.

If you need more information about your medical condition or your treatment, read the Package Leaflet (also part of the EPAR) or contact your doctor or pharmacist.

What is Cystagon?

Cystagon is an oral capsule containing the active ingredient cysteamine bitartrate (also known as mercaptamine bitartrate).

What is Cystagon used for?

Cystagon is used to manage patients who have nephropathic (kidney) cystinosis. Cystinosis is a

rare inherited disorder where cystine builds up within body cells, preventing them from working correctly.

This leads to kidney problems and spreads to other parts of the body, including the eyes, some glands

(thyroid, gonads, pancreas) , the central nervous system, muscles and the liver. Stunted growth is a symptom of the condition.

How is Cystagon used?

Cystagon treatment should be started by a doctor who has experience in the treatment of cystinosis. Cystine levels in white blood cells should be monitored to adjust the dose.

For children up to age 12 years, the recommended dose is 1.30 g/m²/day divided into 4 daily doses.

For patients over age 12 and over 50 kg weight, the recommended dose is 2 g/day, divided into 4 daily

doses. Starting doses should be 1/4 to 1/6 of the final expected doses. The starting dose should be increased gradually over 4-6 weeks.

How does Cystagon work?

Cystagon reacts with cystine to form cysteine and a cysteine-cysteamine salt (mixed disulfide) . This salt is then removed from the cells by a system that transports another amino acid (lysine) . The amount of cystine in the organs is reduced and this limits the damage to these organs.

How has Cystagon been studied?

Cystagon has been investigated in three clinical studies including 234 patients over a 12-year period.

These studies included children and newly recruited patients in which two different doses were tested.

Because the disease is very serious, it was not

possible for ethical reasons to compare Cystagon directly to a dummy treatment. The comparison was done instead with a group of patients who had been treated with a dummy treatment as part of another, unrelated trial. The studies looked at the kidney function, the survival and the growth rate of the patients.

What benefit has Cystagon shown during the studies?

The three studies have shown that Cystagon delays kidney problems, and the need for dialysis or renal transplantation when treatment is started at an early age in patients with good kidney function. It also improves survival and growth rate in the children treated.

What is the risk associated with Cystagon?

The most common side effects of Cystagon are connected with the digestive system. The most common side effects include: loss of appetite, vomiting, nausea, diarrhoea, headache, neurological disorders, abdominal (tummy) pain, breath and skin odour, dyspepsia (indigestion) , rash, and tiredness. For the full description of the side effects reported with Cystagon, please see the Package Leaflet.

Cystagon should not be used in people who may be hypersensitive (allergic) to cysteamine bitartrate or any of the other ingredients.

Why has Cystagon been approved?

Cystinosis is a rare, fatal disease, and Cystagon is considered a useful drug with no alternative treatment. The Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP) decided that Cystagon' s benefits are greater than its risks and recommended that Cystagon be given marketing authorisation. Cystagon has been authorised under "Exceptional Circumstances", because, as the disease is rare, it has not been possible to obtain complete information on the medicine. Every year, the European

Medicines Agency (EMA) reviews any new information which may have become available and

updates this summary as necessary.

What are the measures to minimise the risk associated with Cystagon?

The company that makes Cystagon keeps a register of the treated patients including information about their general clinical outcome and side effects. The company collects information on patients who stop treatment.

Other information about Cystagon:

The European Commission granted a marketing authorisation valid throughout the European Union to Orphan Europe on 23 June 1997. The authorization was renewed on 23 June 2002.

See <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/cystagon/cystagon.htm> for the full EPAR.

This summary was last updated in 12-2005.

- 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 (別添 PDR からの写し参照)

本剤の医療上の有用性について

根本治療法はなく、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: K-Phos Neutral (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水溶液を調剤し服用することもある。Joulie 溶液としていられているものは、 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

D. 考察

今回 PDR での承認状況について検討してみたが、その中で小児薬用量設定ができているものが 15 医薬品見られた。そのうち 8 医薬品は高血圧関連であり、我々としては従来腎保護作用としてあるいは腎炎に対する蛋白尿減少効果として相当量 ACEI, ARB が使用されている (根拠収集事業に提出中) からも、高血圧に対しての認可を急ぐべきかもしれない。

現在根拠収集事業に提出した 6 医薬品のうち、4 剤での臨床試験が行われている。これらの事からも早期に承認にこぎ着けたい。

未承認医薬品 2 剤は PDR、あるいは EMA に記載されているので未承認薬検討問題で取り上げて頂きたい。

G. 研究発表

1. 学会発表

本田雅敬

小児ネフローゼ症候群の治療と臨床試験

難治性ネフローゼ症候群治療研究会

2007年1月27日 東京

7 本田雅敬

小児腎臓病における薬の適応外使用とその解決策

(教育講演)

第41回日本小児腎臓病学会、名古屋、2006年6月

本田 雅敬

小児腎疾患の適応外医薬品解消に向けての動きと教育

(シンポジウム)

第33回日本小児臨床薬理学会、東京、2006年11

月

2. 論文発表

本田雅敬

医薬品の適応外使用と臨床試験

臨床透析 23:5-6, 2007

一般名	商品名	国内剤形	PDR	剤形	適応症	小児への使用	小児の用法・用量	
1	フロセミド	ラシックス	(20) (40)、細 粒、注 (20、100)	FUROSEMID E TABLETS、 USP	Tab(20X40) (80)	浮腫(小児あり)、高血 圧(成人のみ)	なし	記載あり(浮腫 のみ)
	スピロラクト ン	アルダクト ンA	錠、細粒	ALDACTONE	Tab(25,50,1 00)	小児の浮腫	なし	記載有り(浮腫 のみ)
	トリアムテレン	トリテレン	カプセル	DYRENIUM	Cap (50X100)	浮腫(詳細は本文参 照)	確立されてい ない	成人のみ
2	カプトプリル	カプトリル	カプセル (12.5) (25)、細 粒	CAPTOPRIL TABLRTS,U SP	Tab (12.5X25X50 X100)	高血圧、心不全、心筋 梗塞後の左室不全	記載あり	なし
	塩酸ペナゼプ リル	チバセン	(2.5)(5) (10)	LOTENSIN	Tab(5X10) (20X40)	高血圧	記載あり	記載あり
	カンデサルタ ン	プロプレス	(2)(4) (8)(12)	ATACAND	Tab (4X8X16) (32)	高血圧	確立されてい ない	なし
	テルミサルタン	ミカルディス	(20X40)	MICARDIS	Tab(20X40) (80)	高血圧	確立されてい ない	なし
	バルサルタン	ディオバン	(20X40)(8 0)	DIOVAN	Tab(40X80) (160)(320)	高血圧、心不全	確立されてい ない	なし
4	ベシル酸アム ロジピン	アムロジン、 ノルバスク	(2.5)(5)	NORVASC	Tab(2.5X5) (10)	高血圧、安定狭心症、 變縮性狭心症	6才未満は 不明(血圧)	記載あり(高血 圧、6才以上)
	塩酸ニカルジ ピン	ベルジピン	(10)(20) (40)、 散、注	CARDIN LV.	注(持続) Tab	高血圧	確立されてい ない	なし
	ニフェジピン	アダラートL	(10)(20)	ADALAT CC	Tab(徐放 剤) (30)(60)(90)	高血圧	なし	なし
	アテネロール	テノミン	錠(25、 50)	TENORMIN	Tab	高血圧	確立されてい ない	なし
	塩酸プラゾシ ン	ミニプレス	Cap	MINIPRESS	Cap	高血圧	確立されてい ない	なし
5	塩酸プロプラノ ロール	インデラル	(10) (20)、注	INDERAL LA	Cap(徐放 剤) (60X80)(120 X160)	高血圧、狭心症、片頭 痛、肥大型大動脈弁下 狭窄?	確立されてい ない	使用データが少 なすぎる
	塩酸クロニジ ン	カタプレス	錠	CATAPRES	Tab(0.1) (0.2)(0.3)	高血圧	12才未満は 確立されてい ない	成人のみ
	メチルドパ	アルドメット	錠	ALDOMET	Tab(125、 250、500)	高血圧	記載有り	記載有り
	塩酸ヒドララジ ン	アプレゾリン	錠 (10X25X5 0)、散	APREZORINI NE	Tab(10、 25、50、 100)	本態性高血圧	記載有り	記載有り
	ジピリダモー ル	ベルサンチ ン	(12.5) (25) (100)、注	PERSANTIN E	Tab(25) (50)(75)	クマリン系抗凝血薬と の併用による心臓弁置 換術後の血栓塞栓の 防止	12歳未満は 確立されてい ない	なし
	アザチオプリン	イムラン	(50)	AZASAN	Tab (25X75)(100)	腎移植における拒絶反 応の防止、慢性関節リ ウマチ(成人のみ)	確立されてい ない	なし
	シクロスポリン	ネオーラル	液、カプセル (10) (25)(50)	NEORAL	soft Cap (25)(100)、 液	腎・肝・心移植におけ る拒絶反応の予防、慢性 関節リウマチ、乾癬(成 人)	記載あり	なし
	シクロスポリン	サンディミュ ン	カプセル (25) (50)、 液、注	SANDIMMUN E	soft Cap (25)(100)、 液、注	腎・肝・心移植におけ る拒絶反応の予防	記載あり	記載あり
	バシリキシマブ	シムレクト	注	SIMULECT	注	腎移植後の急性拒絶 反応の予防(シクロス ポリン及びコルチコステ ロイドとの併用による)	記載あり	記載あり
	タクロリムス	プログラフ	カプセル (0.5) (1)、顆 粒、注	PROGRAF	Cap(0.5) (1)(5)、注	肝移植または腎移植 後の拒絶反応の予防	記載あり(肝 移植)	記載あり(肝移 植)
9	インドメサシン	インテパン	カプセル、 坐	INDOCIN	Cap(25X50) 、懸濁液、 坐剤(50)、	慢性関節リウマチ他 (本文参照)	14歳以下は 確立されてい ない	14歳以下は原 則禁忌(警告の 項に用量の記 載あり)
	アスピリン	アスピリン	散	ST.JOSEPH 81mg (OTC)	Tab (Chewable,E nteric Coated)	血管系疾患(TIA,MI他) のリスク軽減、血管再 開通術、リウマチ性疾 患(詳細は本文参照)	若年性慢性 関節リウマチ についての記 載あり	若年性関節リウ マチについての 記載あり

	一般名	商品名	国内剤形	PDR	剤形	適応症	小児への使用	小児の用法・用量
10	ワルファリンカリウム	ワーファリン	(0.5)(1)(5)	COUMADIN(warfarinn sodium)	Tab(1)~(10)、注(5)	静脈血栓症他(本文参照)	記載あり	なし
	ウロキナーゼ	ウロキナーゼ	注	ABBOKINASE	静脈内注入(12時間持続250,000U)	(成人のみ)、急性で広範囲(?)な肺塞栓の溶解、不安定な血行動態を伴う肺塞栓の溶解	確立されていない	なし
11	塩酸オキシブチニン(塩化?)	ボラキス	(1)(2)(3)	DITROPAN XL	Tab(徐放剤)(5)(10)(15)	尿失禁、尿意切迫、頻尿を伴う過活動膀胱、神経因性の排尿筋過活動(6歳以上の小児)	記載あり	記載あり(6才以上)
	デスマプレシン	デスマプレシン	点鼻	DESMOPRESSIN ACETATE Rhinal Tube	点鼻	夜尿症、中枢性尿崩症	記載あり	記載あり
	塩酸クロミプラミン	アナフラニール	錠剤	ANAFRANIL	錠剤(25, 50, 100)	日本では適応のある夜尿症の適応はない	日本では4歳以上だが、10歳以上	10歳以上で記載
	塩化ベタネコール	ベサコリン	散	URECHOLINE	Tab(5)(10)(25)(50)、皮下注射	手術後及び分娩後の急性非閉塞性尿閉、尿閉を伴う神経性の膀胱弛緩	確立されていない	なし
12	プラバスタチンナトリウム	メバロチン	(5)(10)、細粒	PRAVACHOL	Tab(10)(20)(40)(80)	高コレステロール血症、高脂質血症、家族性高コレステロール血症(8-18才)他、詳細は本文参照	記載あり(8-18才)	記載あり(8-18才)
	カルシトリオール	ロカルトリオール	カプセル、注	ROCALTROL	Cap(0.25)(0.5μg)、液	慢性腎不全患者の2次性副甲状腺機能亢進症および代謝性骨疾患他(詳細は本文参照)	記載あり(透析患者は未確立)	一部記載あり
				CALCIJEX	注(1μg)	透析患者の低カルシウム血症、(亢進したPTHレベルを下げる事により腎性骨異常栄養症を改善)	記載あり(13-18才)	なし
	塩酸フラボキサート	ブラドロン	錠	URISPAS	錠(10, 15mg)	夜尿症、尿意切迫、失禁の記載有り	記載有り(12歳以上)	記載有り(12歳以上)
	ポリスチレンスルホン酸ナトリウム	ケイキサレート	粉末	KAYEXALATE	粉末	高カリウム血症	記載有り	なし
	塩酸セベラマー	レナジェル	錠	RENAGEL TABLETS	Tab(400)(800)	透析中の慢性腎疾患患者の血清リン値のコントロール	確立されていない	なし
	クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム	ウラリットU	錠	UROKIT-K(Potassium Citrateのみ)	Tab(5)(10mEq)	腎尿管性アシドーシス、尿酸結石他、本文参照	確立されていない	なし
	塩化カリウム	スローケー	錠	K-LOR、K-Tab、K-LORCON M	oral solution, tab	低カリウム血症(詳細は本文参照)	確立されていない	なし
	ベニシラミン	メタルカプターゼ	カプセル(50)(100)(200)	CUPRIMINE	Cap(125)(250)	ウィルソン病、シスチン尿症、慢性関節リウマチ	若年性慢性関節リウマチへの効力は確立されていない	シスチン尿症の記載あり
	アロプリノール	アロシトール	錠(100)	ZYLOPRIM	錠剤(100, 300)	一次性、二次性の痛風(無症候性には推奨できない)	記載あり(悪性腫瘍の二次性)	記載有り(ただし悪性腫瘍の二次性)
		ザイロリック	錠(50)(100)					
	ヘパリンナトリウム	ノボヘパリン	注	HEPARIN	注(1000, 2500, 5000, 7500, 10000)	血栓、塞栓の予防、DICなど	記載有り	記載有り
	エポエチンアルファ	エスポー	注(750, 1500, 3000)	EPOGEN	注(2000, 3000, 4000, 10000, 20000, 40000)	慢性腎不全患者の貧血他(詳細は本文参照)	記載あり	記載あり
				PROCRIT	注(2000, 3000, 4000, 10000, 20000, 40000)	慢性腎不全患者の貧血他(詳細は本文参照)	記載あり	記載あり

K-POSS® NEUTRAL
Contains 250 mg of phosphorus per tablet.
Rx Only

DESCRIPTION

Each tablet contains 250 mg of anhydrous calcium phosphate dihydrate, 250 mg of anhydrous potassium phosphate, and 100 mg anhydrous sodium phosphate monohydrate. Each tablet yields approximately 250 mg of phosphate, 250 mg of sodium (118.0 mEq) and 43 mg of potassium (1.1 mEq).

CLINICAL PHARMACOLOGY

Phosphorus has a number of important functions in the biochemistry of the body. The bulk of the body's phosphorus is located in the bones. It is also found in large amounts in skeletal and extracellular activities. Extracellular calcium phosphate metabolism involves the maintenance and sites in the inhibition of osteoblasts, lipid and protein, and a greater concentration of the bone is of primary importance in allowing an orderly biochemical sequence. In addition, phosphorus plays an important role in regulating electrolyte balance, concentration of calcium. Phosphate has an important role in the respiratory chain, and also plays a primary role in the renal excretion of hydrogen ion. Oral administration of inorganic phosphorus increases serum phosphate levels. Phosphate lower urinary calcium levels in idiopathic hypercalcaemia.

is stored in adults about 70% of the total phosphate is absorbed from the bowel, most of which is in the small intestine.

INDICATIONS AND USAGE

K-POSS® NEUTRAL increases urinary phosphate and potassium. As a phosphate supplement, each tablet supplies 250 mg of the U.S. Pharmacopeial Daily Allowance (U.S. DPA) of phosphate for adults and children over 4 years of age.

CONTRAINDICATIONS

This product is contraindicated in patients with indicated phosphate stones, in patients with severely impaired renal function (less than 20% of normal) and in the presence of hyperphosphatemia.

PRECAUTIONS

General: This product contains potassium and sodium and should be used with caution if regulation of fluid balance is desired. Occasionally, some individuals may experience a mild increase in thirst during the first few days of phosphate therapy. If excessive perspiration or unpleasant thirst occurs, the daily dosage should be reduced until the effect subsides or, if necessary, discontinue the use of this product.

Caution should be exercised when prescribing this product to the following conditions: Chronic disease (particularly in distal renal tubular disease) where renal insufficiency (kidney disease) may deteriorate, severe renal insufficiency, renal function impairment or chronic renal disease, extensive tissue breakdown (such as severe trauma, surgical operations, major burns, lacerations, ulcers) of the bone or severe hepatic disease, peripheral or pulmonary edema, hypernatremia, hypotension, toxicity of potassium, hypocalcaemia, and acute pancreatitis. Risks may benefit from phosphate therapy, but caution should be exercised. High serum phosphate levels may increase the incidence of acute renal insufficiency.

Interaction for Patients: Patients with kidney stones may pass out stones when phosphate therapy is started and should be warned of this possibility. Patients should be advised to avoid the use of antacids containing aluminum, magnesium, or calcium which may prevent the absorption of phosphate.

Laboratory Tests: Careful monitoring of renal function and serum calcium, phosphate, potassium, and sodium may be required at periodic intervals during phosphate therapy. Other tests may be warranted in some patients, depending on condition.

Drug Interactions: The use of antacids containing magnesium, aluminum, or calcium in conjunction with phosphate preparations may limit the phosphate and prevent its absorption. Concurrent use of antihypertensives, especially diuretics, guanethidine, hydralazine, methyldopa, or vasodilators, alcohol, or sedatives, especially anticholinergics, or anticholinergics, with sodium phosphate may result in hypotension. Calcium-containing preparations such as Vitamin D may antagonize the effect of phosphate in the treatment of hypercalcaemia. Potassium-containing medications or potassium-sparing diuretics may cause hypokalaemia. Patients should have serum potassium level determined at periodic intervals.

Electrolytes, Metabolism, Impairment of Fertility: No long term or reproduction studies in animals or humans have been performed with **K-POSS® NEUTRAL**, in relation to carcinogenic, mutagenic, or impairment of fertility potential.

Pregnancy: Reproduction Studies: Pregnancy Category C. Animal reproduction studies have not been conducted with **K-POSS® NEUTRAL**. It is also not known whether this product can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. This product should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

Nursing Mothers: It is not known whether this drug is excreted in human milk. However, many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when this product is administered to a nursing woman.

Patient Use: See **DOSEAGE AND ADMINISTRATION**.

ADVERSE REACTIONS

Gastrointestinal upset (diarrhea, nausea, stomach pain, and vomiting) may occur with phosphate therapy. Other bone and joint pain (possibly phosphate-induced osteomalacia) could occur. The following adverse effects may be observed (including hypokalemia or potassium deficiency, dizziness, muscle weakness, edema, numbness or tingling in hands or feet, muscle cramps, muscle pain, or weakness of hands or feet, numbness or tingling around lips, list or weakness heartbeats, shortness of breath or troubled breathing, swelling of feet or lower legs, unusual weight gain, low urine output, reduced thirst).

DOSEAGE AND ADMINISTRATION

K-POSS® NEUTRAL tablets should be taken with a full glass of water, with meals and at bedtime. Adults: One or two tablets four times daily. Pediatric Patients over 4 years of age: One tablet four times daily. For Pediatric Patients under 4 years of age, use only as directed by a physician.

HOW SUPPLIED

White, film-coated, round-shaped tablet with the word **K-POSS** and number **1125** impressed on each tablet. Boxes of 100 (NDC 0409-1125-01) and 500 (NDC 0409-1125-02) tablets.

Phosphate Product Identification Guide, page 129

小児内分泌疾患の適応外薬品における用法及び用量の確立に関する研究

分担研究者 日本小児内分泌学会 田中 敏章 国立成育医療センター臨床検査部長

研究要旨

高インスリン血性低血糖症にたいするジアゾキサイドは、シュERING プラウ社が18年度に治験を開始した。また、「高インスリン血性低血糖症の診断と治療」のガイドラインを作成した。2型小児糖尿病に対する経口血糖降下薬の適応拡大のために、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業において臨床研究を行い、解析終了後小児薬物療法会議で検討の予定である。学会薬事委員会において、「骨形成不全症の診療」のガイドラインを作成した。骨形成不全症の骨折予防に対しては、パミドロネート治療が有効であることは世界的に認められてきた。

研究協力者

神崎 晋	鳥取大学小児科 教授
横谷 進	虎ノ門病院小児科 部長
杉原 茂孝	東京女子医科大学東医療センター小児科 教授
田中 弘之	岡山大学小児科 助教授
原田 正平	国立成育医療センター成育医療政策科学研究室長
長谷川奉延	慶応大学小児科 助教授
松浦 信夫	聖徳大学児童学科 教授

た小児2型糖尿病の経口糖尿病薬による治療の歴史も浅いため管理方法も確立されていない。

欧米においてはメトフォルミンは、成人だけでなく小児においても2型糖尿病の第1選択薬として評価されている。

3. 高コレステロール血症

小児の家族性高コレステロール血症にたいする治療薬が、わが国においては承認になった薬がない状態であるので、小児の家族性高コレステロール血症の診断と治療についてのエビデンスを収集する。

4. パミドロネート

骨形成不全症における骨折の予防については活性型ビタミンD製剤を使用したり、カルシトニンの投与が行われていたが、明らかな有効性は示されていない。パミドロネートの有用性のエビデンスが集積されてきているが、海外でも骨形成不全症の治療薬として、承認されていない。

A. 研究目的

日本小児内分泌学会薬事委員会として、現在検討している薬剤をカテゴリー別に分類し、小児薬物療法検討会議のために、内容を再検討した。

1. ジアゾキサイド

平成17年度に新設された未承認薬使用問題検討会議において検討され、シュERING プラウ社に対して治験を早期に国内で開始するように要請があった。

2. メトフォルミン

我が国では、学童の糖尿病検診によって、小児期発症の2型糖尿病が稀ではないことが明らかにされているが、我が国において経口糖尿病薬は、小児においての適応はまだ認められておらず、ま

B. 研究方法

1. ジアゾキサイド

安全性の治験を開始するために、プロトコール作成に協力した。

2. メトフォルミン

平成15～17年度の厚生労働科学研究(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業：小児疾

患に関する臨床研究分野)において、北里大学医学部小児科 松浦信夫教授を主任研究者として研究班「小児2型糖尿病に関する経口血糖降下薬のエビデンスの確立の研究：特にメトホルミンの至適投与量、有効性と安全性に関する研究」が組織され、小児2型糖尿病患者を対象に、本剤 750mg または 1500mg を6ヶ月間投与し、有効性および安全性を検討することを目的に一般臨床試験が開始された。

3. 高コレステロール血症

家族性高コレステロール血症に関しては、実際にすでに治療されているが、統一見解がない。

4. パミドロネート

骨形成不全症の易骨折性に対して強力な骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネートを用いる試みはパミドロネートが開発されてすぐに始まっているが、現在のような投与法は、1998年のGlorieuxら⁽⁴⁾の報告以降である。小児内分泌学会薬事委員会が2003年に行ったアンケート調査によると、101例に対してパミドロネートの点滴静注がなされていた。

C. 研究結果

1. ジアゾキサイド

シュering・プラウ社も平成18年後半より安全性に関する治験を開始し、平行して申請の準備を始めた。有効性のデータは、主に小児内分泌学会薬事委員会で行った実態調査⁽²⁾が用いられる。日本小児内分泌学会薬事委員会にて、高インスリン血性低血糖症の診断と治療のガイドラインを作成し、日本小児科学会誌に掲載された⁽³⁾。

これと並行して、日本小児内分泌学会薬事委員会にて、この5年間に治療を開始された症例に対し、実態調査のためのアンケートを作成・配布し、結果を解析中である。(資料1、2)

2. メトホルミン

47例エントリーされた試験を終了し、現在解析中で、19年度前半には結果が公表される予定である。

3. 高コレステロール血症

以前のアンケートをもとに、どの薬にするか検討する。

4. パミドロネート

日本小児内分泌学会薬事委員会にて、骨形成不全症の診療ガイドラインを作成し、日本小児科学会誌に掲載された⁽⁴⁾。

D. 考案

1. ジアゾキサイド

18年度後半より、治験を開始され、申請も準備されて、早期の承認が期待される。

2. メトホルミン

解析結果が出た後に、小児薬物療法委員会にて、検討する予定である。

3. 高コレステロール血症

日本小児脂質研究会と共同での検討作業が必要。

4. パミドロネート

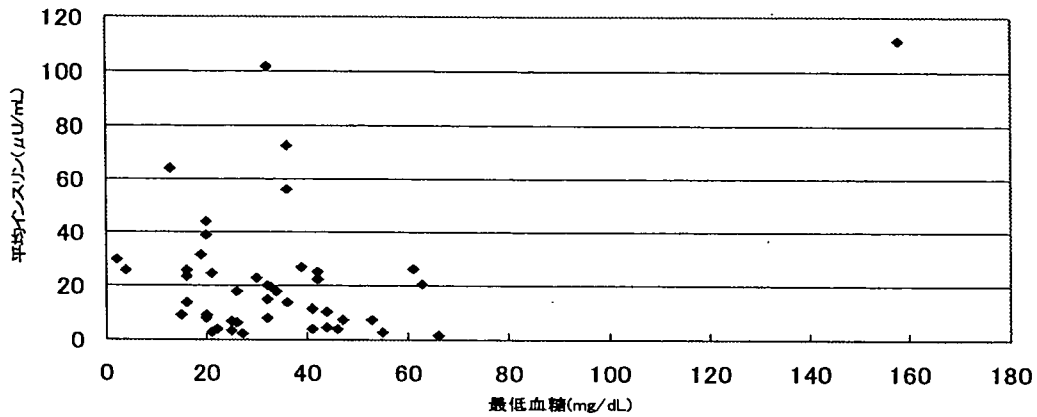
骨形成不全症の骨折を予防するよい方法がこの治療以外にないが、保険診療が認められず、病院の負担で治療を行っている施設もあり、疑義解釈委員会に要望書を提出する予定である。

文献

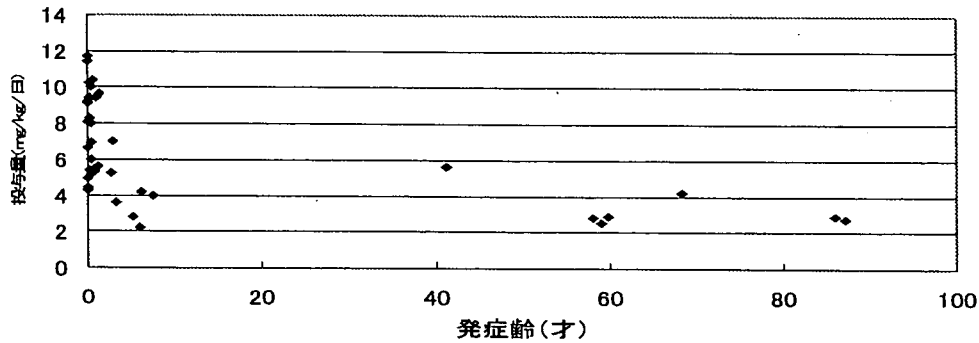
1. Glorieux FH, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 339:947-52, 1998.
2. 田中敏章、藤枝憲二、横谷 進、他. 高インスリン血性低血糖症に対する diazoxide の有効性と安全性. *日本小児科学会雑誌* 107:29-34, 2003
3. 長谷川奉延、田中敏章、神崎 晋、他. 高インスリン血性低身長症の診断と治療のガイドライン. *日本小児科学会誌* 2006;110:1472-1476
4. 田中弘之、田中敏章、神崎 晋、他. 骨形成不全症の診療ガイドライン. 2006;110:1468-1471.

(資料1) ジアゾキサイド使用状況アンケート

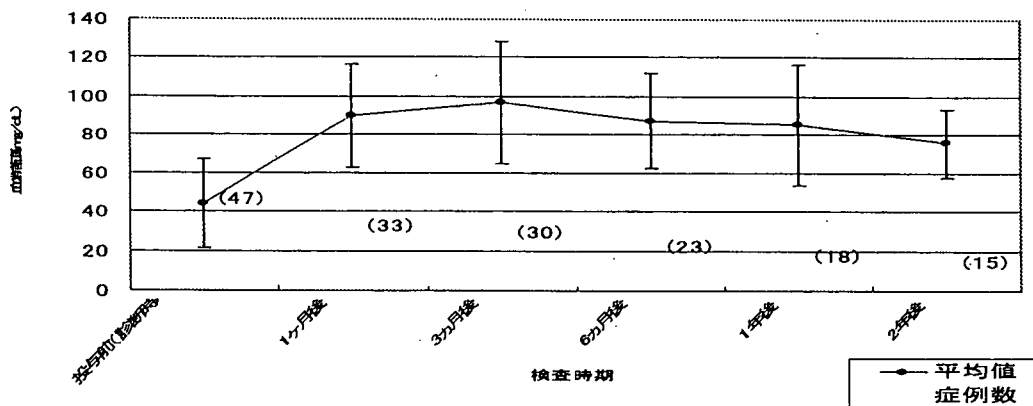
アンケート 95 施設 140 通。返信 12 通、
51 症例の回答。男 33 名、女 17 名、うち 1 例 (70 歳) は使用せず。うち同 1 症例が 2 例別の施設で治療されていたので、解析例数は、48 例



診断時最低血糖と平均インスリンとの関係



Diazoxide 開始時投与量 (mg/kg/日) と低血糖発症年齢との関係



Diazoxide 投与後の血糖値の推移

学会名：日本小児内分泌学会

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	カテゴリー分類		海外承認(当該効能)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
メトホルミン	2型糖尿病の小児への適応追加	10歳以上	1	2)-(イ)-②	(ア)-① (イ)-② (ウ)-③	○	△	△	△	△	現在、班研究による臨床試験が進行中。
プラバスタチン アトルバスタチン	高脂血症、家族性高コレステロール血症への小児への適応追加	10歳以上	2	2)-(イ)-②	(ア)-① (イ)-③ (ウ)-①	○	△	△	△		どの薬剤にするか
リュープロレリン	中枢性思春期早発症の用量追加	新生児より	3	3)-(イ)	(ア)-① (イ)-② (ウ)-③	○	○	○	○		現在の治療量では、抑制されない例が多数出てきている。保険審査で切られている。欧米では、日本の約3～10倍量。
パミドロネート	骨形成不全症への適応追加	新生児より	4	2)-(イ)-①	(ア)-② (イ)-② (ウ)-①						学会で診療のガイドライン作成

小児感染症分野における適応外薬品における用法・用量の確立に関する研究

分担研究者 日本小児感染症学会 佐藤 吉壮 富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科

研究要旨

厚生労働省「小児薬物療法根拠収集事業」にもとづき、2006年度に日本小児感染症学会薬事委員会として、プライオリティーリストの更新に向けて評議員を対象としてアンケート調査を行った。このアンケート成績を基に薬事委員会において検討を加え、別紙の通りにプライオリティーリストの更新を行い、厚生労働省医薬食品局審査管理課に提出した。

研究協力者

浅野 喜造 藤田保健衛生大学小児科
 庵原 俊昭 国立病院機構三重病院小児科
 尾内 一信 川崎医科大学小児科
 尾崎 隆男 愛知県厚生農業協同組合連合会
 昭和病院小児科
 加藤 達夫 国立成育医療センター
 加藤 伴親 豊川市民病院小児科
 三田村敬子 永寿総合病院小児科
 (日本小児感染症学会薬事委員会)

表 1. 平成 18 年度アンケート成績

4人	リネゾリド
3人	レボフロキサシン
2人	アジスロマイシン IV、Hib ワクチン、7価肺炎球菌ワクチン、MMR ワクチン、メロニダゾール、ポリコナゾール IV、PO
1人	不活化ポリオワクチン、組織培養日本脳炎ワクチン、23 価肺炎球菌ワクチン、コリスチン IV、オフロキサシン、トスフロキサシン、レボフロキサシン IV、水痘高力価 IVIG、フルコナゾール、メフロキン (マラリア)、点滴静注用ガンシクロビル、ジドブジン (HIV)、ネビラピン (HIV)、バルガンシクロビル、インフリキシマブ(RA、クローン)、タゾバクタム/ピペラシリン 肺炎、メソレキセート JIA、エタネルセプト (RA)、オセルタミビル予防投与、A 型肝炎ワクチン、リボゾームアムホテリシン B、アシクロビル 脳炎量、テリスロマイシン、免疫不全に対する ST の予防投与

A. 研究目的

日本小児感染症学会としてこれまで取り組んできた適応外医薬品のプライオリティーリストを見直し、今後の検討課題を整理する。

B. 研究方法

平成 18 年度に日本小児感染症学会理事および評議員へのアンケート調査により必要と思われる適応外使用医薬品のリストを見直し、平成 17 年に提出したプライオリティーリストの更新を行った。

C. 研究成績

(1)平成 18 年度、日本小児感染症学会としてこれまで取り組んできた適応外医薬品のプライオリティーリストを見直し、今後の検討課題を整理していきたいと考えアンケート調査を行ったところ、表 1. の通

りの成績であった。

薬事委員会で検討を加え、新たなプライオリティーリストの作成に着手した。平成 19 年 2 月に行われた厚生労働省「小児薬物療法根拠情報収集事業」会議に提出した新たなプライオリティーリストを表 2. に示した。

表 2. 平成 18 年度新プライオリティーリスト
(2007 年 3 月 11 日更新)

- | |
|-------------------------------------|
| ① 注射用シプロフロキサシン (シプロキサシ注) |
| ② 注射用および経口レボフロキサシン (クラビット) |
| ③ 注射用および経口リネゾリド (ザイボックス) |
| ④ 注射用および経口ボリコナゾール (ブイフェンド) |
| ⑤ 注射用アジスロマイシン (ジスロマック) |
| ⑥ リン酸オセルタミビル (タミフル) |
| ⑦ 塩酸バラシクロビル (バルトレックス) |
| ⑧ トシル酸トスフロキサシン (オゼックス) |
| ⑨ 注射用タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム (タゾシン) |

このような背景から海外での小児に対する使用状況を調査した。

小児に対する CPFX 用法用量では、海外 (オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、デンマーク、アイルランド、イタリア、オランダ、ポルトガル、スペイン、イギリス) では、小児に対し原則禁忌であるが、有益性が危険性を上回ると判断した場合のみ投与可能とされる。その他、大腸菌による複雑性尿路感染症、腎盂腎炎に対して第一選択ではないことを前提に検討され、米国では 2004 年 3 月に承認され、また、肺炭疽に対しても承認されている。米国における臨床試験の成績を表 4. に示した^{2), 3)}。

(2) ニューキノロン系抗菌薬

ニューキノロン系抗菌薬 (NQ 薬) は、幼若動物への関節障害が認められたため¹⁾、小児への使用が禁忌とされる等、その使用が著しく制限されて来た。しかしながら、2004 年、米国において CPFX が小児適応を取得する等、その状況は変貌を遂げてきている。本邦においても NQ 薬の小児適応のニーズが高まってきていることから、米国臨床試験成績や国内臨床分離株の NQ 感受性等のデータより、国内における NQ 薬の小児適応取得の可能性について検討を行った。

小児科領域におけるニューキノロンの位置づけを表 3. に示した。

表 3. 小児科領域におけるニューキノロンの位置づけ

<p>小児科領域においては、作用機序からは、細胞壁合成阻害、蛋白合成阻害、細胞膜機能阻害、葉酸合成阻害を標的とする抗菌薬は使用可能であるが、核酸合成阻害を標的とする抗菌薬が使用できない。</p> <p>成人領域とはコンプロマイズド宿主となる原疾患が異なり、重症細菌感染症を合併する頻度が高い。</p> <p>原因菌が判明しないことが少なくない。</p> <p>局所感染から全身感染に移行することも少なくなく、重症化することが多い。</p> <p>→ 重症全身感染症 (敗血症、化膿性髄膜炎、骨髄炎など) への適応が望まれる。</p>
--

表 4. 米国における CPF_X 臨床試験成績

米国臨床試験結果 2)	
複雑性尿路感染症 (C-UTI) または腎盂腎炎患者に対する (注射用 CPF _X から経口 CPF _X へのスイッチ療法の有用性) 対照薬 (セファロスポリン) との比較	
対象: 1-17 歳 (mean: 6 ± 4 歳) の C-UTI または腎盂腎炎患者	
投与方法:	
CPF _X ; 注射用 CPF _X から経口用 CPF _X にスイッチする	
CPF _X 投与量: 注射;	
中等症・重症例: 6-10mg/kg を 1 日 3 回	
経口;	
中等症・重症例: 10-20mg/kg を 1 日 2 回	
治療期間: 10-21 日 (平均 11 日)	
臨床効果	
CPF _X	95.7% (202/211 例)
対照薬	92.6% (214/231 例)
細菌学的効果	
CPF _X	84.4% (178/211 例)
対照薬	78.3% (181/231 例)
有害事象発現率	
CPF _X	41% (138/335 例)
対照薬	31% (109/349 例)
最も高頻度に見られた有害事象は消化器症状で CPF _X 15% (50/335)、対照薬 9% (31/349 例) であった。重篤なものは CPF _X 7.5% (25/335)、対照薬 3% (10/335 例) で、試験薬の投与を中止せざるを得なかった症例は CPF _X 3% (10/335)、対照薬 1.4% (5/349 例) であった。中枢神経系有害事象は CPF _X 2% (7/349 例)、対照薬 3% (9/335 例)	
筋骨格系有害事象	
投与 6 週後	
CPF _X	9.3 % (31/335 例)
対照薬	6.0 % (21/349 例)
ほとんどは投与終了後 30 日以内に回復	
1 年間のフォローアップ終了時	
CPF _X	13.7 % (46/335 例)

対照薬 9.5 % (33/349 例)

米国市販後調査結果 (販売 1 年後)

2004 年、CPFX 製剤の全処方 960 万処方のうち、およそ 1% が小児向け (0-16 歳) に処方

4 例の筋骨格系障害が報告される

平均年齢 13 歳 (10-15 歳)

処方理由: 骨髄炎 3 例、術後膿瘍 1 例

国内においては、LVFX の小児への適応拡大が望まれている。その背景としては、本邦の小児科領域では、耐性化した肺炎球菌 (PRSP) およびインフルエンザ菌 (BLNAR) が増加していること、耐性菌により難治化する小児感染症 (急性中耳炎および化膿性髄膜炎) が顕在化しており、その治療の選択肢が限られていることがあげられる。

米国では、LVFX の小児における至適用法・用量については、2 コンパートメントモデルを用いて、PK 試験成績を踏まえ以下の 3 条件に基づいた至適用法・用量の設計が行われている⁴⁾。すなわち、

条件①: 成人で忍容性が認められている Cmax あるいは AUC を超えないこと

条件②: 成人において有効性を示す Cmax/MIC を達成すること

条件③: 成人において有効性を示す AUC/MIC の約 70 から 130% の範囲であること である。

米国 LVFX 小児臨床試験成績概要を表 5. に示した^{5)~8)}。

表 5 米国 LVFX 小児臨床試験成績概要。

中耳炎 オープン試験

- ・症例数: 205 (205 LVFX)
- ・6 ヶ月以上 5 歳未満 (平均: 1.5 歳)
- ・経口 (10mg/kg x2/ 日、10 日間)
- ・有効性の指標: 菌消失率
(投与開始後 4 ~ 6 日目)
- ・有効性: 菌消失率 89%
- ・安全性: 有害事象 122/204 (60%)
 - 重篤な副作用 7/204 (3%)
 - 筋骨格系障害 6/204 (3%)

忍容性を示した

中耳炎単盲検比較試験

- ・症例数: 1650 (827 LVFX)
- ・6 ヶ月以上 5 歳未満 (平均: 2.1 歳)
- ・経口 (10mg/kg x2/ 日、10 日間)
- ・対照薬: アモキシシリン / クラバン酸
- ・有効性の指標: 有効率、治癒率