

位を超えないこととし、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けることとすることが妥当と考えられる。ただし初回治療では、重症度に応じてなるべく少量から開始することが望ましく、投与後は過剰な薬理反応による脱力等の副作用に留意しなければならないこととする。また初回治療の効果が不十分な場合には、ヒラメ筋や後脛骨筋等の他の下肢筋へ投与することができるものとする。

8. 備考

小児の脳性麻痺による痙縮に対する本剤の有効性は、上肢筋に対しても、近年の海外から複数の無作為化二重盲検試験で示されており、主要先進国においてはすでに実際の治療に多く使用されている実態が認められる。よって今後、それらの適応拡大についても検討されるべきであると考えられる。

2007年8月6日

日本小児神経学会 薬事委員会
酸化ストレスと小児神経疾患研究会

謹啓

盛夏の候、時下ますますご清祥の段、お喜び申し上げます。日頃は大変お世話になっております。

「エダラボン小児使用例に関する全国調査」にご協力頂き、誠にありがとうございました。

さて、現在、エダラボンの開発元である三菱ウェルファーマ株式会社では、エダラボンの小児脳梗塞への適応追加に向けて、治験の準備を行っております。小児脳梗塞に対しては、現在のところ抗脳浮腫薬、副腎皮質ホルモン薬、抗けいれん薬などが投与されておりますが、正式に薬物治療の評価として治験を行うのは世界的にも初めての試みであります。さらに、小児脳梗塞はまれな疾患であることから、治験デザインはおのずと制限されてまいります。

そこで、前回、アンケート調査にご回答いただいた先生を中心に、エダラボンの小児脳梗塞の治験が開始されることを前提とした、追加のアンケートを行うことと致しました。

ご多忙とは存じますが、小児脳梗塞の治療の選択肢を広げるためにも、ご協力賜るようふして宜しくお願い申し上げます。下記の内容につきまして、8月20日までに、山本あるいは林（下記メールアドレス）にメールにてご回答頂きますよう宜しくお願い申し上げます。

謹白

回答送付先

聖マリアンナ医科大学小児科 山本 仁 h3yama@marianna-u.ac.jp

東京都神経科学総合研究所臨床神経病理 林 雅晴 mahayasi@tmin.ac.jp

記

該当するところを○で囲んでください。

Q1) エダラボンの小児脳梗塞の開発治験が実施された場合、治験に参加される意思はお持ちですか？

・はい

・いいえ

Q2) 現時点で先生の施設において、小児脳梗塞の治療でエダラボンはどの程度処方されていますか？

・ほぼ処方している ・時々処方している ・まれに処方している ・処方していない

Q3) Q2) に関し、処方する、しないの判断基準はありますか？（複数回答可）

- ・ 発症 24 時間以内
- ・ 合併症・随伴症状の有無あるいは副作用発現の可能性
- ・ 保護者の同意
- ・ その他

Q4) 現時点で先生の施設において、エダラボンを処方された患児様に抗脳浮腫薬をどの程度処方されていますか？

・ほぼ処方している ・時々処方している ・まれに処方している ・処方していない

処方される場合の抗脳浮腫薬はどの薬剤をご使用ですか？

・グリセリン ・マンニトール ・低分子デキストラン ・その他（ ）

Q5) 現時点で先生の施設において、エダラボンを処方しない患児様に抗脳浮腫薬をどの程度処方されていますか？

・ほぼ処方している ・時々処方している ・まれに処方している ・処方していない

処方される場合の抗脳浮腫薬はどの薬剤をご使用ですか？

・グリセリン ・マンニトール ・低分子デキストラン ・その他（ ）

Q6) 先生の施設において、小児脳梗塞の画像診断は主に何をを用いられていますか？

・CT ・MRI/MRA ・CT と MRI/MRA の併用

Q7) 先生の施設において、入院から MRI/MRA の撮影はルーチンに行われていますか？

・はい

・いいえ

Q8) 小児脳梗塞の治療デザインとして、先生の施設での1) IRBによる承認の可能性(可・不可から選択)、2) 保護者の同意取得の可能性(不可・25%：4人に一人ぐらい・50%：2人に一人ぐらい・75%：4人に3人ぐらい・ほぼ可能)の該当する所を○で囲んでください。

試験デザイン	対照群	比較群	薬剤	IRB (院内治験審査委員会) による承認*4	保護者の同意取得の可能性*5
プラセボ比較	グリセリンもしくはマンニトール + 生理的食塩水	グリセリンもしくはマンニトール + エダラボン	割付あり*1	可 不可	不可 25%可能 50%可能 75%可能 ほぼ可能
実薬比較	グリセリンもしくはマンニトール	エダラボン	割付あり*1	可 不可	不可 25%可能 50%可能 75%可能 ほぼ可能
用量比較	グリセリンもしくはマンニトール + 低用量エダラボン (1日用量：0.25mg/kg 予定)	グリセリンもしくはマンニトール + 通常用量エダラボン (1日用量：1.0mg/kg 予定)	割付なし*2 割付あり*1	可 不可	不可 25%可能 50%可能 75%可能 ほぼ可能
非比較		グリセリンもしくはマンニトール + エダラボン	割付なし*3	可 不可	不可 25%可能 50%可能 75%可能 ほぼ可能

*1 割付あり：二重盲検試験

*2 割付なし：保護者と担当医師が相談の上、どちらかの群を選択していただく

*3 割付なし : エダラボン投与に同意していただけない患児をコントロール群として治験には参加していただく

*4 IRB による承認 : 治験審査委員会による承認について、現状を目安に先生のご判断でご記載ください

*5 保護者の同意 : 現状を目安に先生のご判断でご記載ください。

Q9) その他、エダラボンの小児脳梗塞開発治験について治験デザインも含め、ご意見があれば、ご記載ください。

以上

ご協力、ありがとうございました。

「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

小児血液腫瘍分野において必要かつ有望な未承認薬や適応外医薬品の適応拡大に向けた第一歩として、学会評議員の最新ニーズを把握するためにアンケート調査を行った。アンケート調査で上位に位置付けられた薬剤のほとんどは、企業治験、医師主導治験、研究者主導臨床試験のいずれかによって問題解決の方策が始まっており、それぞれの活動を推進することによって、解決されるものと期待される。一方、希望件数は少ないものの、今後調査を要する薬剤も散見された。アンケート調査によって得られた知見と現在の治験・臨床試験の進捗状況をバランスして考慮し、新しいプライオリティリストを確立する必要があると考えられた。また、内保連を通じた医療技術の保険収載についても内科系学会社会保険連合との積極的交渉を継続的に進めていく。来年度は、プライオリティリストを刷新し、上位薬剤の根拠情報の収集作業を本格的に開始する。

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

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。

そのような中、平成15年から17年に「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(ドキシソルピシン、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、ウィルムス腫瘍のみ)の適応拡大を実現した。

本研究では、小児血液・腫瘍疾患に対して、なお残存する未承認薬、適応外医薬品、保険未収載の医療技術などの臨床導入と適応拡大を目的として、様々な方向から実効性のある研究活動を行って行政への反映を図る。

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

B. 研究方法

1. プライオリティリストの刷新

小児血液・腫瘍領域の適応外使用問題について基礎的調査を行った結果、以下の3剤が挙げられた。

- 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)

しかしながら、当該作業から時間が経過したため、

プライオリティリストを刷新する必要が生じた。平成19年12月に、両学会の評議員会においてそれぞれアンケート調査を行った。

対象：日本小児血液学会評議員および
日本小児がん学会評議員

調査項目：以下の1~3で、小児血液・腫瘍
領域において有望と考えられるもの
(自由記載)

- (1) 未承認薬
- (2) 適応外医薬品
- (3) 保険未記載の医療技術

なお、アンケート用紙は別紙1として添付する。

2. 旧プライオリティリスト薬剤の問題解決

旧プライオリティリストのうち、①のG-CSF自己注射に関しては、小児薬物療法検討会議の適応拡大スキームよりも、医療技術としての保険収載へのアプローチが適切と考えられたため、様式に従って2008年度の診療報酬改訂への要望書をまとめ、日本小児科学会社会保険委員会を通じて内科系学会社会保険連合(内保連)へ提出した。

3. 未承認薬、適応外医薬品の臨床試験推進

従来より、学会内で必要と考えられている薬剤の治験と臨床試験を推進するよう、他の研究班と協働して医師主導治験、研究者主導臨床試験を行うと共に、関係企業に働きかけ、治験実施と症例登録推進を促した。

C. 研究結果

1. プライオリティリストの刷新

日本小児血液学会から30件、日本小児がん学会から13件を回収した。結果は、別紙2として添付する。希望件数の多かったものを以下に挙げる。

- (1) 未承認薬
 - ① PEGアスパラガーゼ
 - ② 13-cisレチノイン酸
 - ③ エルウィナーゼ
- (2) 適応外医薬品
 - ① リン酸フルダラビン

- ② 塩酸イリノテカン
- ③ 塩酸ノギテカン
- ④ クロファラビン

(3) 保険未記載の医療技術

- ① 顆粒球輸血時のドナーへのG-CSF投与
- ② 病棟保育士加算の規制緩和

2. 旧プライオリティリスト薬剤の問題解決

内保連内部でのプライオリティは高くないと評価されたため、2008年度の診療報酬改訂には反映されなかった(私信)。

3. 未承認薬、適応外医薬品の臨床試験推進

(1) 未承認薬使用問題検討会議の結果に基づく企業治験の推進

- ① 抗悪性腫瘍剤ネララビンの治験の症例登録を推進し、平成19年12月に製造販売承認が得られた。
- ② 抗悪性腫瘍剤クロファラビンの治験準備を進め、平成20年の治験開始予定となった。
- ③ 抗悪性腫瘍剤PEGアスパラガーゼの治験実施に向けての交渉を進め、企業として開発を行うことが決定した。

(2) 医師主導治験の推進

日本医師会治験推進研究事業の枠組みの中で「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」を継続中である。

(3) 研究者主導臨床試験の推進

厚生労働科学研究の枠組みの中で「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法の第I/II相臨床試験」を開始した。また、従来から行っている新規発症患者を対象とした併用療法の多施設共同臨床試験も継続中である。

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。

当該分野では「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」によって6薬剤の適応拡大を実現したものの、依然、適応外医薬品問題が解決したとは言い難い状況であり、今回行った学会評議員へのアンケートでは、その実態が裏付けられた。アンケート調査で上位に位置付けられた薬剤のほとんどは、企業治験、医師主導治験、研究者主導臨床試験のいずれかによって問題解決の方策が始まっており、それぞれの活動を推進することによって、解決されるものと期待される。一方、希望件数は少ないものの、今後調査を要する薬剤も散見された。

来年度は、今年度得られた知見と現在の治験・臨床試験の進捗状況をバランスして、新しいプライオリティリストを確立し、上位薬剤の根拠情報の収集作業を本格的に開始する。また、内保連を通じた医療技術の保険収載、治験および臨床試験への支援と協力、行政との共同歩調、などの多角的方略に基づき、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

1. 論文発表

- ・牧本 敦. 血液腫瘍領域の取り組み ～塩酸イリノテカン第 I-II 相臨床試験～ 日本小児臨床薬理学会雑誌 2007 ; 20 : 53-56.

未承認・保険適応外の「医薬品」および、保険未収載の「医療技術」に関するアンケート

平成19年12月吉日

日本小児がん学会・日本小児血液学会合同保険診療委員会では、小児血液学・腫瘍学分野で未だ保険が認められていない「医薬品」および「医療技術」について、必要なものの調査を行い、行政へ提言していく事をミッションのひとつとしております。評議員の皆様の御意見をお聞かせ下さい。

1. 未承認薬（国内で製造販売がされていない薬剤）で、小児血液学・腫瘍学分野に有望と考えられる薬剤がございましたら、御教示下さい。

未承認薬の名称	効能・効果

2. 適応外医薬品（国内で製造販売がされているものの、小児血液疾患・腫瘍疾患の効能（ラベル）を持たない）で、有望と考えられる薬剤がございましたら、御教示下さい。

適応外医薬品の名称	効能・効果

3. 保険未収載の医療技術（例：2008年の診療報酬改定の案として、G-CSF自己注射、および、病棟保育士加算の適応拡大、を提出）のうち、小児血液学・腫瘍学分野に有望と考えられるものがございましたら、御教示下さい。

医療技術の名称

御協力、ありがとうございました。

後日報告書をまとめる際にお問い合わせする場合がございますので、よろしければ以下にお名前をいただければ幸甚に存じます。

御名前 _____ 御所属 _____

日本小児がん学会・日本小児血液学会合同保険診療委員会

日本小児血液学会・日本小児がん学会 評議員に対するアンケート調査 結果

1. 未承認医薬品

1-1. 抗悪性腫瘍薬

薬剤名	効能・効果	希望件数	コメント
PEG-アスパラギナーゼ	急性リンパ性白血病	9	治験準備中
13-cis レチノイン酸	神経芽腫（維持療法）	7	
エルウィナーゼ	急性リンパ性白血病	4	製造中止
クロファラビン	急性リンパ性白血病（再発）	3	治験準備中
ラパマイシン	GVHD	2	
ダサチニブ	イマチニブ不応性の慢性骨髄性白血病	2	
6-チオグアニン	急性リンパ性白血病	1	
I ¹³¹ -MIBG	神経芽腫	1	
レスタウルチニブ等の Flt-3 阻害薬	急性骨髄性白血病	1	
ET-743	小児固形腫瘍，軟部肉腫	1	
フェンレチナイド	再発不応性小児固形腫瘍	1	

小児固形腫瘍に対するイリノテカンが1件挙げられたが、適応外使用薬の誤解と考えられた。またネララビンが1件挙げられたが、既に承認されたため割愛した。

1-2. 非悪性疾患治療薬

薬剤名	効能・効果	希望件数	コメント
ベリムマブ (抗 B _{Ly} S 抗体)	免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)	1	
AMG-531	免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)	1	
ウマ由来 ATG	再生不良性貧血	1	

1-3. 支持療法薬

薬剤名	効能・効果	希望件数	コメント
ノラビッド	肝中心静脈閉塞症	3	
シドフォビル	アデノウイルス等のウイルス感染	2	
デフェラシロックス (経口鉄キレート剤)	輸血による慢性鉄過剰症	1	近日中に承認見込
サリドマイド	移植片対宿主病 (GVHD)	1	
静注用セルセプト®	移植片対宿主病 (GVHD)	1	
静注用コリスチン	緑膿菌感染症	1	
アプレピタント	化学療法による嘔吐症	1	成人で臨床試験中
Hespan®	(代用血漿)	1	

GVHD 治療および予防を目的とした薬剤として ATG が2件挙げられたが、適応外使用薬の誤解と考え割愛した。

2. 適応外医薬品

2-1. 抗悪性腫瘍薬

薬剤名	効能・効果	希望件数	コメント
フルダラビン	造血幹細胞移植の前処置, 急性骨髄性白血病	11	
イリノテカン	再発・不応性小児固形腫瘍	3	治験中
ノギテカン	再発・不応性小児固形腫瘍	2	臨床試験開始
テモダール	脳腫瘍、小児固形腫瘍	2	
アバスタチン	再発・不応性小児固形腫瘍	2	
シクロスポリン	ランゲルハンス細胞組織球症 血球貪食症候群	2	
ピラルビシン	神経芽腫、肝芽腫	1	エビデンス不足*
ハイドレア	悪性神経膠腫	1	
マイロターグ	急性骨髄性白血病	1	現状で使用可能
ゼットプリン	造血幹細胞移植の前処置	1	
クラドリビン	ランゲルハンス細胞組織球症	1	エビデンス評価が 必要
キロサイド			
ピンクリスチン			
ビンブラスチン			
メソトレキセート			
6-メルカプトプリン			
シクロホスファミド			
ドキシソルビシン			
エトポシド			

*抗がん剤併用療法検討委員会で指摘され、不採用となった経緯あり

2-2. 非悪性疾患治療薬

薬剤名	効能・効果	希望件数	コメント
リツキサン	ITP, GVHD, EBウイルス関連リンパ増殖症	10	
インターフェロン α	血管腫 (カサバツハ・メリット症候群)	2	
ダナゾール	再生不良性貧血, ITP	2	
ブレオマイシン (水溶性)	嚢胞性リンパ管腫, 血管腫	1	
セファランチン	ITP	1	
アクテムラ	マクロファージ活性化症候群	1	
レミケード®	マクロファージ活性化症候群	1	
ノボセブン®	血小板無力症	1	

2-3. 支持療法薬

薬剤名	効能・効果	希望件数	コメント
セルセプト®	GVHD	4	
レミケード®	GVHD	3	
ポリコナゾール	真菌感染症	3	
アナクト®C	肝中心静脈閉塞症	2	

(続き)

薬剤名	効能・効果	希望件数	コメント
フォスカネット	サイトメガロウイルス感染症	2	
リメタゾン	肺ヘモジデロシス	1	
リネゾリド	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症	1	
シプロフロキサシン (静注)	緑膿菌感染症	1	
イトラコナゾール内服液	真菌感染症	1	
ペンレス	疼痛 (採血, 骨髄穿刺, 腰椎穿刺等)	1	

サリドマイドが1件、未承認薬のため割愛。潰瘍性大腸炎に対するプログラフが1件、分野が異なるため、割愛。リボゾーム化アンホテリシン1件は承認薬のため割愛。

3. 保険未記載の医療技術

以下のカテゴリに分類することができた。

カテゴリ：1. 造血細胞移植・輸血、2. 専門性に対する加算 (医療)、3. 専門性に関する加算 (看護他)、4. 支持療法手技、5. 薬剤適応拡大の範疇に入るもの

カテゴリ	医療技術の名称	コメント
1	顆粒球輸血：健常ドナーへのG-CSF投与	5件
3	病棟保育士加算の規制緩和	5件 (既にアクション済み)
4	中心静脈カテーテル管理料(非使用時、へん生)	3件
4	検査・処置時の鎮静(セデーション)	2件
4	G-CSF自己注射	2件 (既にアクション済み)
1	CD34陽性細胞移植(医療機器の適応含む)	2件
3	心理カウンセリング加算	2件
3	チャイルドライフスペシャリスト加算	2件
2	小児がん化学療法加算(DPCの場合も含む)	2件
2	長期フォロー検診料(ホルモン、心電図、X-p, 一般検査等をまとめて)	1件
2	大量メトレキセート療法加算(DPC時)	1件
2	骨髄穿刺診断加算(専門医施行の場合)	1件
2, 3	在宅看護・医師往診の点数化	1件
2	1:5加算	1件
2	告知・アセント時の特別加算	1件
5	慢性肉芽腫症に対するIFN-γ自己注射	薬剤適応(効能)拡大が先決
5	ITPに対するガンマグロブリン(1g/kg/回)	薬剤適応(用量)拡大
5	重症血友病への凝固因子製剤の定期的予防(補充)療法	薬剤適応(効能・効果)拡大の範疇

■ 調査日および回答数

日本小児血液学会 (平成19年12月13日)・・・回答数30

日本小児がん学会 (平成19年12月14日)・・・回答数13

「小児等の特殊患者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 小田島安平 埼玉医科大学小児科

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事委員会委員（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、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。本年より企業によりイソプロテレノール吸入液の厚労省管理審査課への働きかけが始まった。

研究協力者

河野 陽一 千葉大学大学院医学研究院小児病態
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
栗原 和幸 神奈川県立こども医療センター
アレルギー科

その他について、現状の打開を図るため、今年度、学会として製薬企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、企業との交渉を開始し、一部医薬品において企業と厚労省の審査管理課との相談が始まった。

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昨年度までに作成した。このこと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事委員会委員（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。

C. 研究結果

1. 昨年度作製プライオリティリスト

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。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た。

今年度はプランルカストドライシロップの1歳

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かかわらずまだ小児への適応がない薬剤、適応症に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方法が存在している。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。昨年度は、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。これらの医薬品と

未満使用例についての安全性調査が行われた。レトロスペクティブについて、80 症例中 76 例は気管支喘息、4 例は喘息様気管支炎の診断であった事など、副作用と有効性について岩田委員から報告された。プロスペクティブは契約が 309、登録が 110 であり目標は 150 であった。

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られる。

塩酸イソプロテレ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薬剤となっており、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レ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載せている。同様に $\beta 2$ 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繁に用いられている。

2. 個別の薬剤に対する取り組み

(1) 塩酸イソプロテレ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-塩酸イソプロテレノールであり、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、イソプロテレ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。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く。イソプロテレノール持続吸入の適応拡大について学会および患者団体からの要望書提出時期についてアルフレッサ側から厚労省へ確認を取る事になっていたが、企業と厚労省との間話し合いで現在までである研究報告を元に持続吸入療法の使用法の拡大は難しいとの返答を得た。これらの問題から企業内で申請に当たり停滞しており、学会からの要望書を早い段階で提出する必要性が挙げられた。今後は早期承認のため栗原委員にアルフレッサとの交渉を要請した。エビデンスを示す書類についてエビデンスとなるピュアレビュー誌に載っている論文が少ない。ガイドラインが改訂するにあたりエビデンスは重要な問題であるなどから更に検討していく。

(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、実施された。

結果はレトロスペクティブについて、80 症例中 76 例は気管支喘息、4 例は喘息様気管支炎の診断であ

った事など、副作用と有効性について岩田委員から報告された。プロスペクティブは契約が 309、登録が 110 であり目標は 150 であることが同じく岩田委員より報告された。

(3) クロモグリク酸ナトリウム (インタール[®]) 内服用 6 ヶ月未満乳児における安全性の検討
インタール[®]内服用 (インタール細粒 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予定であったが、19 年度時点で開始されていない。再度の確認作業を行う予定となっている。

(4) トシル酸スプラタスト (IPD) の適応拡大について

ガイドラインとの整合性が重要であり、添付文書の再確認を行った上でガイドラインでの位置づけも含め継続的に検討していくことで合意を得た。

(5) プロカテロールの安全性調査について

安全性調査については動きが無く、サルブタモール、ベネトリンの情報を宇理須委員に調査いただくことになった。将来的には研究推進委員会での検討が要望され、両者の乳児適応がわかり次第、簡単なプロトコルを作成してはどうかとの案が出た。引き続き検討していく。

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。プランルカストは医薬品メーカーによる使用実態調査が実施された。いずれも臨床の現場です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。

イソプロテレノ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うべき治療法であり、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、プランルカストは使用実態調査が実施された。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. 参考文献

- 1) 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005
- 2) 吉原重美 他. 乳児喘息に対するプランルカストの臨床効果について. 小児科診療 10 :

1701-1704, 2002

- 3) 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
- 4) 高増哲也 他. 小児気管支喘息発作に対するd1体イソプロテレノール持続吸入療法 II. アスプール少量持続吸入療法-大量療法との比較。アレルギー 47, 573-581, 1998
- 5) 橋本光司. イソプロテレノ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
- 6) Yoshihara S. Early Intervention by Th-2 Type Cytokine Inhibitor in Pediatric Asthma. International Proceedings The 6th Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology 2004

「先天代謝異常症関連領域における適応外医薬品および国内未承認医薬品の検討」

分担研究者 日本先天代謝異常学会 大浦敏博 東北大学小児病態学分野

研究要旨

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に挙げたエルカルチン錠の適応拡大については現在厚労省と大塚製薬間での相談が開始されている。ビオプテン顆粒（塩酸サプロプテリン）は昨年12月米国FDAがBH4反応性PAH異常症への適応を承認した。本邦では社会保険診療報酬支払基金で審査上認めるとの通知がなされたため、学会として診断と治療基準の作成を急いでいる。未承認薬では酵素補充剤であるアルグルコシダーゼアルファ、イデュルスルファーゼが承認され、ガルスルファーゼは承認審査中と成果が得られた。一方、フェニル酪酸ナトリウム、ニチシノン、システアミン、ベタインなど患者数が少なく、多くの利益が望めない薬剤に関して開発企業が決定しない状況が続いている。現状では開発が困難であり、海外共同開発、コンパショネートユース制度の導入など特別の方策が必要である。

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臨床検査部長
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

日本先天代謝異常学会評議員へのアンケート調査を元に適応拡大の必要な薬剤や国内で開発の必要な未承認薬を整理し、その実態解明と解決方法の検討を行う。

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製薬企業、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、大塚製薬）

要望内容：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。注射剤及び用量増量が必要。

進捗状況：

平成18年12月先天代謝異常学会より大塚製薬社長宛に要望書を提出。

平成19年3月小児科学会より大塚製薬社長宛に要望書を提出。

平成19年4月小児科学会、先天代謝異常学会より厚労省宛に要望書を提出。

現在、厚労省担当者と大塚製薬間で相談が継続中である。

2. ビオプテン顆粒（塩酸サプロプテリン、アスビオファーマ）

要望内容：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。

進捗状況：

平成 15 年先天代謝異常学会より企業宛に要望書を提出。

平成 16 年小児科学会より厚労省宛に要望書を提出。

平成 19 年 3 月アスピオファーマ社より適応拡大の申請を厚労省に提出。

平成 19 年 9 月社会保険診療報酬支払基金より塩酸サプロプテリンを BH4 反応性フェニルアラニン水酸化酵素異常症への処方審査上認めるとの公示。

平成 19 年 12 月米国 FDA が塩酸サプロプテリン錠 (Kuvan) を反応性 PKU に承認。

塩酸サプロプテリン (BH4) はわが国で開発された薬剤で、長年 BH4 欠乏症患者に使用されており、重篤な有害事象も報告されていない。今回支払基金より査定しないとの公示が出たので、事実上反応性患者への使用が可能となった。しかし、BH4 を BH4 の欠乏していない反応性患者へ大量投与した場合の長期的予後は不明であり、その診断と治療基準も確立していない等の問題がある。先天代謝異常学会では「BH4 反応性 PAH 欠損症の診断と治療指針」を作成予定である。米国では反応性患者へ塩酸サプロプテリンの錠剤 (Kuvan) が承認されたが、乳幼児への適応は無い。

3. ビオチン散 (ビオチン、扶桑薬品、メルク・ホエイ)

要望内容: ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症、ビオチン欠乏症、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。

進捗状況: 平成 19 年 9 月社会保険診療報酬支払基金よりビオチンを「ビオチン依存性マルチカルボキシラーゼ欠損症」へ処方した場合審査上これを認めるとの公示が出され、事実上処方が可能となった。現在市販されているのは 0.1~0.2% 末であり原末の市販が望まれる。

4. フラジール内服錠 (メトロニダゾール、塩野義薬品)

要望内容: 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。

進捗状況: 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、味の素株式会社)

要望内容: 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。

進捗状況: 日本医師会治験促進センターの医師主導治験 (主任研究者: 古賀靖敏) として、機構相談 (平成 20 年 1 月 29 日) 終了後、速やかに第Ⅲ相試験実施 (平成 20 年 4 月多施設共同治験開始予定)。

II. 未承認薬使用問題検討会議の対象薬品プライオリティリスト

1. フェニル酪酸ナトリウム

対象疾病: 尿素回路異常症

現在の状況:

平成 17 年 10 月先天代謝異常学会より厚労省に要望書を提出。

平成 18 年 1 月未承認薬使用問題検討会議で審査。承認申請及び治験開始の検討要請中。

先天代謝異常学会薬事委員会による臨床試験の開始

米国 Ucyclid 社より無償で提供されるフェニル酪酸ナトリウム (商品名: プフェニール) を実施責任者 (大浦) が個人輸入の形式で入手・保管し、患者への投与を行う。東北大学病院 (大浦)、成育医療センター (奥山)、千葉県こども病院 (高柳) の 3 病院で治療中の尿素回路異常症外来患者、計 5-6 名が対象。研究期間は平成 19 年 1 月からプフェニールが承認・販売されるまで。

2. ニチシノン

対象疾病：高チロジン血症Ⅰ型

現在の状況：

平成18年1月先天代謝異常学会より要望書を厚労省に提出。

同年4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。

3. システアミン

対象疾病：シスチン蓄積症

現在の状況：平成19年3月先天代謝異常学会より厚労省宛に要望書を提出。

4. ベタイン

対象疾病：ホモシスチン尿症

現在の状況：平成19年3月先天代謝異常学会より厚労省宛に要望書を提出。

5. ガルスルファーゼ

対象疾病：Ⅵ型ムコ多糖症

現在の状況：平成17年10月未承認薬使用問題検討会議で審査。承認審査中。

6. ジアゾキサイド

対象疾病：高インスリン血症による低血糖症

現在の状況：平成17年4月未承認薬使用問題検討会議で審査。承認審査中。

7. アルグルコシダーゼアルファ

対象疾病：ポンペ病

現在の状況：平成18年4月未承認薬使用問題検討会議で審査。平成19年4月承認。

8. イデュルスルファーゼ

対象疾病：ムコ多糖症Ⅱ型

現在の状況：平成18年10月未承認薬使用問題検討会議で審査。平成19年10月承認。

9. N-カルバモイルグルタミン酸

対象疾病：N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠

損症

現在の状況：進捗無し

D. 考案

適応拡大の必要な薬剤として先天代謝異常学会ではエルカルチンとビオプテン顆粒を最優先課題と位置づけてきた。エルカルチンについては平成11年2月1日付の二課長通知（第104号通知）の適用対象と考え、大塚製薬ならびに厚労省に働きかけを行ってきた。現在厚労省と相談が開始されたところである。ビオプテン顆粒は平成19年3月アスピオファーマ社より厚労省に適応拡大申請がなされたところであるが、米国では平成19年12月FDAが塩酸サプロプテリン錠（Kuvan）を承認した。わが国ではこのような動きとは別に、平成19年9月に社会保険診療報酬支払基金より塩酸サプロプテリンをBH4反応性フェニルアラニン水酸化酵素異常症への処方を審査上認めるとの公示がされた。本剤は薬価が高く、使用による長期予後も不明であるので、診断基準、対象年齢、投与量などのガイドラインを先天代謝異常学会で作成予定である。

未承認薬では昨年度のラロニダーゼの承認に続き同じ酵素補充療法製剤であるアルグルコシダーゼアルファ、イデュルスルファーゼが承認、ガルスルファーゼは承認審査中と進歩が見られた。一方、フェニル酪酸ナトリウム、ニチシノンは未承認薬使用問題検討会議で審査されたが開発企業からの治験着手の動きは無く、システアミン、ベタインも同様である。酵素補充療法製剤に関しては患者・親の会の運動やマスコミのキャンペーンなどがあり、またその薬価が極めて高額であるなどの要因により開発企業が手を挙げ、認可にこぎつけた感がある。しかし、それ以外の未承認薬についてはわが国で開発しても利潤が見込めず、開発企業が決定しないのが現状である。今後このようなウルトラオルファンとも言うべき薬剤に関しては、企業のインセンティブを高める特別の計らいが必要であろうと考えられる。

E. 結論

わが国での対象患者数が数十人～数百人程度である未承認薬の開発に関して、現状では開発が困難であり、海外共同開発、コンパッションエース制度の導入など特別の方策が必要である。

F. 特殊ミルクの問題

先天代謝異常症領域で新たな問題として特殊ミルクの薬価取り下げ問題がある。まず、一昨年雪印乳業より医薬品である「新ペプチドロフェ」と「新低メチオニン除去ミルク」の製造中止希望が出された。今後は代替品として「新ペプチドロフェ」に対しては薬価収載品の「新フェニルアラニン除去ミルク」、「新低メチオニン除去ミルク」については特殊ミルク共同安全開発事業の登録品である「メチオニン除去粉乳 (S-26)」が使用される。さらに明治乳業より「GSD フォーミュラ D および N」の薬価取り下げ希望が出され、今後登録品扱いとなる予定である。

供給停止しようとする理由は需要が少ないため赤字額が増大していることに加え、改正薬事法に伴い GMP 対応を前提として製造する必要性が生じたためである。これらミルクの原料は現在食品として製造されており、GMP 対応した製造はなされていない。企業が今後 GMP 対応を前提としてこれら原料を自前で製造し続けるには、製造設備そのものを新設する必要があり、食品メーカーとして限度を超える投資が必要となる。GMP 対応に対する特別扱い、さらには薬価の増額などの配慮が必須であり、関係当局への要望を続ける必要がある。

G. 参考資料

- 1) H. L. Levy et al: Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. Lancet 2007 Aug 11;370(9586):504-10.

- 2) 社会保険診療報酬支払基金からの公示に関しては以下のサイト参照：

<http://www.ssk.or.jp/sinsa/yakuzai/index.html>

項番 64-68 が代謝異常症関係の薬剤。

H. 研究発表

- ・ 大浦敏博. 先天代謝異常症領域における国内未承認医薬品および適応外使用医薬品の現状と取り組み. 第 110 回日本小児科学会学術集会ワークショップ「良い医薬品を安心して使うために：小児科学会の取り組みと今後の方向性」、平成 19 年 4 月 20 日、京都