

「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 都立清瀬小児病院小児科

研究要旨

I. 小児腎臓病学会では今回要望があった1. コンパッショネートユース（国内で市販されていないで独自に輸入している）医薬品について、2. ガイドラインでの適応外使用、3. 小児薬物療法根拠情報収集事業候補薬、4. 未承認薬、5. 医師主導治験希望薬、6. 保険制度の関係で費用がかさみ困っている医療器械やディスプレイ製品の品名について評議員にメーリングリストで意見を聞き、また小児薬事委員会の中で検討した。II. 適応外使用が一般的となっていて、会員からの要望の強い **angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I)** や **angiotensin receptor blockers (ARB)** の慢性腎臓病の腎保護作用としての有効性・安全性についての現時点でのエビデンスを検討し、今後の対策（臨床試験や医師主導治験）の方法について検討する根拠とした。

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
上村 治	あいち小児保健医療センター
水上 愛弓	医薬品医療機器総合機構
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

全評議員 79 名にメーリングリストを利用し、上記 6 項目について意見を聞き、64 名より回答を得た。その結果を分析し、さらに薬事委員会内で検討した。

C. 研究結果

1. コンパッショネートユース医薬品について
アンケート調査では現時点では特になかった。
2. ガイドラインでの適応外使用。
 - 1) 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン（日児誌、2005、109: 1066-1075）
ミゾリピン（頻回再発に適応無し、小児に適応無し）
サイクロフォスファミド（ネフローゼ症候群に適応無し）
メチルプレドニゾロン（ネフローゼ症候群に適応無し）
これらの医薬品は海外で承認されているものや学会員からの承認希望が多く現在小児薬物療法根拠情報収集事業などで取り上げている。
 - 2) 小児 IgA 腎症治療ガイドライン：
<http://www.jspn.jp/>
プレドニゾロン（慢性腎炎に適応無し）
アザシオプリン（慢性腎炎に適応無し）
ミゾリピン（慢性腎炎に適応無し、小児に適応無し）、
ジピリダモール（慢性腎炎に適応無し）
ワルファリン（慢性腎炎に適応無し）

I. 適応外医薬品の小児腎臓病領域での検討

A. 研究目的

I.) 昨年まで検討した内容を再調査し、1. コンパッショネートユース医薬品について、2. ガイドラインでの適応外使用、3. 小児薬物療法根拠情報収集事業候補薬、4. 未承認薬、5. 医師主導治験希望薬、6. 保険制度の関係で費用がかさみ困っている医療器械やディスプレイ製品の品名とその理由、について検討した。

リシノプリル (慢性腎炎に適応無し、小児に適応無し)
サイレイトウ (慢性腎炎に適応無し、小児に適応無し)
このガイドラインの最大の問題は単品ではエビ
デンスの低い医薬品を取り上げており、また海外
でも承認がないため、今後薬事委員会での検討を
留保している。

3. 小児薬物療根拠情報収集事業候補薬

今回順位を変更した。適応疾病の取得では成人でも
認可が必要なものは順位を下げ、日本腎臓学会へ要望
を提出した。また ACEI、ARB はすべて高血圧として
は既に欧米で薬用量の設定のあるものを掲載した。腎
保護作用、腎炎の蛋白尿減少作用での適応外使用が高
頻度に行われているが、これは欧米でも認可されず、
成人でも適応取得が必要なため、今回は小児薬物療根
拠情報収集事業から適応疾病の取得は除いた。

リシノプリルを優先したのは小児 IgA 腎症ガイドラ
インに適応疾病外で掲載されており、小児腎臓領域で
は最も使用頻度が高いからである。

1) シクロフォスファミド： 頻回再発型ネフローゼ
症候群 (適応疾病の追加、小児にのみ適応)

2) リシノプリル： 高血圧 (小児の適応取得)

現在学会からの要望による適応外通知で行うか、
交渉中

3) ミコフェノール酸モフェチル： 小児腎移植

現在、厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化
総合研究事業「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-小児一般
-002)」主任研究者飯島一誠で日本における用法・
用量を検討中。結果が出したい適応外通知の予定

4) 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

成人での認可も必要なため、日本腎臓学会理事長
宛に厚労省へ適応外通知の要望を提出する様に、要
望書を提出。

5) プレジニン (ミゾリビン)： 頻回再発型ネフロー
ゼ症候群

6) 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

7) レニベース (エナラプリル)： 小児高血圧

8) デイオバン (バルサルタン)： 小児高血圧

9) ニューロタン (ロサルタン)： 小児高血圧

4. 未承認薬

中性リン酸塩及びシステアミンは未承認薬使用問題
検討会議に要望書を提出し、開発企業を募集している
医薬品として取り上げられた。いずれも試薬を転用し
ているものである。

中性リン酸塩に関してはビジクリア錠 (ゼリア新薬)
が 2007 年 6 月に販売された。しかし、大腸内視鏡検査
の前処置における腸管内容物の排除 (小児での適応は
なし) であり、適応外であるため今後製薬業界との検
討を予定している。

5. 医師主導治験希望薬

1) リツキサン

小児難治性ネフローゼ症候群

本年度医師会利権促進センターの研究課題とし
て採択され現在成育医療センター飯島一誠先生を
主任研究者として実施計画書を作成中である。

2) ミゾリビン

小児頻回再発型ネフローゼ症候群

成人難治性ネフローゼ症候群で承認されている。
頻回再発型ネフローゼ症候群及び小児で未承認
日本での適応外使用は多い。用量設定をかねて頻
回再発型ネフローゼでの承認を検討する。

3) ACEI、ARB

腎保護作用、蛋白減少作用

成人でも欧米でも認可されていない。高血圧では
成人では承認されている。成人患者の多くは高血圧
を合併し、問題とされていない。臨床試験の計画を
予定している。

4) セルセプト

小児頻回再発型ネフローゼ症候群

現在研究費などで適応外使用され、学会員からの
要望が多い。

6. 保険制度の関係で費用がかさみ困っている医療器
械やディスプレイ製品の品名とその理由

腹膜透析液交換キット 585 円 外来では認可されて
いるが入院では認可されていない

購入価格から考えても 1 日 4 回交換で 2000 円以上の
費用が必要。

小児は入院治療期間が長く問題である。

D. 考案

98年の大西研究班での活動以来約10年が経過した。この間適応外通知の要望書、未承認薬検討会議への要望書、小児薬物療根拠情報収集事業への候補薬の提出などの作業を行ってきた。

ただし、現時点では承認までこぎ着けた医薬品は一つも無いのが現状である。

今後は何らかの的を絞った活動が必要と考え、現在模索中である。

また今までの活動を通じて理解できる事は製薬業界へのインセンティブや強制が必要と思われ、その面での厚労省の活動を期待したい。特に古くて安く海外ですでに認可されている医薬品は早急に認めていき、さらには市販後も製薬業界に負担が少なくなるような対策が必要である。

しかし、一方で小児腎臓病領域では治験、臨床試験への理解が深まり、また臨床試験を実施したい医師が増加してきた事が見られ、今後その面での活動は増加する事が期待できる。

II. Chronic kidney disease に対する angiotensin-converting enzyme inhibitors と angiotensin receptor blockers の腎保護作用 — 文献レビュー — (上村治)

A. 研究目的

慢性腎不全の抑制や予後改善の必要性が広く認識されるようになり、chronic kidney disease (CKD) 対策の重要性が大きく注目を集めてきている。CKD に対する腎保護的薬物療法については、成人では angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) や angiotensin receptor blockers (ARB) の非糖尿病性腎症に対する有効性がエビデンスを持って報告されている。しかし、小児のCKDに対するエビデンスはなく、その蓄積は急務である。また日本では、CKD どころか高血圧についてすら小児の適応はない。

そこで、今後の小児CKDに対する薬物療法のエビデンス作りも視野に入れ、成人のCKDに対するACE-IとARBの腎保護作用と、小児のCKDおよび高血圧に対するACE-IとARBの治療効果について文

献をレビューした。

B. 研究方法

2007年6月の時点で、“chronic kidney disease” “angiotensin-converting enzyme inhibitor” “angiotensin receptor blocker” を Key word として Medline と医学中央雑誌の過去10年間の文献を、meta analysis、RCT、その他 cohort study や case series も含めて検索した。検索された文献について、(1)成人については、糖尿病性腎症以外のCKDに対するACE-IとARBの腎保護作用について、(2)小児についてはCKDおよび高血圧に対するACE-IとARBの治療効果について、それぞれレビューした。

成人のCKDに対するACEIとARBの腎保護作用に関する文献は47編(英文38編、和文9編)検索された。そのうち、meta analysisは3編あり、全て英文であった。また、ランダム化比較試験(RCT)は29編で、(英文25編、和文4編)であった。

小児のCKDに対するACEIやARBの腎保護作用に関する報告や、小児の高血圧に対するACEIやARB効果に関する報告は18編検索された。これらのうち、RCTは4編であったが、全て高血圧に対する治療効果の検討であり、小児のCKDに対する腎保護作用に関するRCTは無かった。

C. 研究結果

1) 成人に関する糖尿病性腎症以外のCKDに対するACE-IとARBの腎保護作用

(i) 成人のCKDに対するACEIの腎保護作用

成人の非糖尿病性腎症に対するACEIの腎保護作用に関する文献は20編検索され、そのうち meta analysis は3編、RCTは12編であった。尿蛋白減少効果について検討した10編の文献では、いずれも効果ありとの結果であった。ESRD、“doubling of sCr or ESRD”を primary end point として検討した12編の文献については、すべてACEI群で outcome の発生率が有意に減少したとの報告であった。Cr値に対する効果について検討した3編の文献では、腎機能の悪化を抑制する傾向は指摘されたが有意差はなかった。GFR

の低下を抑制する効果について検討した 9 編の文献では、有意に効果ありと結論する文献は 6 編、抑制する傾向はあるが有意差なしとする文献は 3 編であった。

(ii) 成人の CKD に対する ARB の腎保護作用

成人の非糖尿病性腎症に対する ARB の腎保護作用に関する文献は 18 編検索され、そのうち RCT は 10 編であった。尿蛋白減少効果について検討した 15 編の文献では、いずれも ARB は有意に効果ありとの結果であった。血清 Cr 値、Ccr、GFR などの腎機能について検討した 12 編の文献では、多くは、腎機能の低下を抑制する効果があるとの結果であった。また、ACEI と ARB の腎保護効果を比較した 6 編の文献では、いずれも ARB は ACEI よりも、より効果があるとの結論であった。

(iii) 成人の CKD に対する ACEI + ARB 併用の腎保護作用

ACEI + ARB 併用の腎保護作用に関する文献は 8 編検索され、そのうち RCT は 7 編であった。これらの文献のうち、ACEI 単独と ACEI + ARB 併用について比較した文献は 7 編、ARB 単独と ACEI + ARB 併用について比較した文献は 2 編であった。尿蛋白減少効果について検討した 6 編の文献では、それぞれの単独療法よりも併用療法の方が有意により効果ありと結論づける文献は 4 編、単独療法との有意差無しとする文献は 2 編であった。腎機能について検討した 4 編の文献では、それぞれの単独療法よりも併用療法の方が腎機能悪化は有意に減少とする文献が 1 編、GFR を有意に増加したとする文献が 1 編、明らかな有意差なしと結論付ける文献が 2 編であった。

2) 小児の CKD および高血圧に対する ACEI と ARB の治療効果

(i) 小児の CKD および高血圧に対する ACEI の効果の検討

ACEI の効果について検討した文献は 12 編検索され、うち RCT は 3 編、case series は 9 編であった。

高血圧に対する降圧効果について検討した 6 編（うち RCT は 3 編）の文献については、全て降圧効果ありとの結論であった。検討の対象となった

ACEI は enalapril と ramipril について検討した文献がそれぞれ 2 編、fosinopril、lisinopril、captopril について検討した文献がそれぞれ 1 編であった。

腎保護作用について検討した文献は 5 編であったが、全編 RCT では無はなかった。これらのうち、尿タンパク減少作用ありとする文献が 3 編、微量アルブミン尿の減少作用ありとする文献が 1 編で、多くは腎保護作用があるとの結論であった。検討の対象となった ACEI は、enalapril について検討した文献が 2 編、fosinopril、ramipril、captopril について検討した文献がそれぞれ 1 編であった。

(ii) 小児の CKD および高血圧に対する ARB の効果の検討

ARB の効果について検討した文献は 6 編検索され、うち RCT は 1 編、case series は 5 編であった。

高血圧に対する降圧効果について検討した 3 編の文献については、全て降圧効果ありとの結論であった。検討の対象となった ARB は、losartan について検討した文献が 2 編、irbesartan について検討した文献が 1 編であった。

腎保護作用について検討した 2 編であったが、いずれも RCT では無かった。これらの 2 編の文献については、2 編とも losartan を対象として検討されており、いずれも尿タンパク減少作用があるとの結論であった。

(iii) 小児の CKD および高血圧に対する ACEI + ARB 併用の効果の検討

ACEI + ARB 併用の効果について検討した文献は 1 編検索されたが RCT はなかった。ACEI として enalapril、ARB として losartan の併用による腎保護作用について検討されており、尿タンパク減少作用ありとの結論であった。

D. 考案

成人の CKD に対する ACEI、ARB の単独療法および ACEI と ARB の併用療法の有効性の報告は多数検索された。ACEI と ARB の比較では、同等かあるいは ARB の方が有効とする報告が散見された。ACEI あるいは ARB 単独よりも、ACEI + ARB 併用の方が腎保護効果は高いとする報告もあった。成人で検討の

対象として多く使用されている薬剤は、ACEI では enalapril、ramipril、lisinopril などで、ARB では losartan、candesartan、valsartan などであった。このように、成人では糖尿病性腎症以外の CKD に対しても、ACEI と ARB の有効性がエビデンスを持って多くの報告がなされている。

その一方で、小児の CKD に対する ACEI や ARB の腎保護作用に関する報告や、小児の高血圧に対する ACEI や ARB 効果について検討した文献のうち、RCT は 4 編に過ぎなかった。しかも、これら 4 編の RCT はすべて小児の高血圧に対する報告のみであった。小児で検討の対象として多く使用されている薬剤は、ACEI では enalapril、ramipril、などで、ARB では losartan、irbesartan、などであった。しかし、小児の CKD に対して ACEI あるいは ARB の有効性を示唆する報告はあるが、規模の小さな case series や cohort study のみで、小児の CKD に対する ACEI や ARB の腎保護作用に関する RCT の報告はなされていなかった。このように小児の CKD に対する腎保護的薬物療法のエビデンスは乏しく、今後その蓄積が必要と思われた。

E. 結論

1. 小児薬物療根拠情報収集事業及び医師主導治験の候補薬を検討し、それぞれの対策を小児腎臓病学会薬事委員会で検討した。
エンドキサン、リシノプリル、セルセプトに関して小児薬物療根拠情報収集事業で取り上げてもらうように順位を変えた。
ソルメドロールに関しては日本腎臓学会へ適応外通知の要望書を出すように要望した。
医師主導治験に関しては新たにセルセプトを候補薬とした。
2. 小児の CKD に対する ACEI や ARB など薬物療法について検討し、今後適切にデザインされたランダム化比較試験や医師主導治験の実施に向けての活動を行う事とした。

F. 参考論文

特になし

G. 研究発表

1. 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 2007; 23: 5-6
- ・ 濱崎祐子、本田雅敬. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の薬物療法 小児科 2007; 48: 161-168
- ・ 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. 日児誌 2008; 112: 8-14

2. 学会発表

- ・ 長谷川慶、坂井智行、金本勝義、落合里衣、田村啓成、濱崎祐子、石倉健司、幡谷浩史、池田昌弘、本田雅敬. 小児腎疾患におけるミゾリビン食後投与の効果.
第110回日本小児科学会学術集会、東京 2007年4月
- ・ 石倉健司、本田雅敬. 臨床研究における ITT 解析の重要性; 小児頻回再発型ネフローゼ症候群患者に対するシクロスポリン投与のランダム化比較試験を通して.
第42回日本小児腎臓病学会学術集会(シンポジウム)、横浜 2007年6月
- ・ 藤田直也、山田拓司、上村 治、秋岡祐子、粟津緑、池住洋平、石倉健司、伊藤秀一、北山博嗣、佐古まゆみ、関根孝司、永井琢人、幡谷浩史、矢田菜穂子、松山 健、飯島一誠、本田雅敬. Chronic kidney disease に対する angiotensin -converting enzyme inhibitors と angiotensin receptor blockers の腎保護作用 — 文献レビュー —.
第29回日本小児腎不全学会総会・学術集会、松江市 2007年9月

「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、シェリング プラウ社が平成19年3月に承認申請を行った。また、治験（平成18年12月1日～平成19年7月10日）の総括報告書も提出された。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行われた臨床研究が終了し、1500mgの用量による治療効果が確認された。

研究協力者

神崎 晋	鳥取大学小児科 教授
横谷 進	国立成育医療センター 第一専門診療部長
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 準教授
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 準教授
松浦 信夫	聖徳大学児童学科 教授

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たりしていたが、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、現在検討している適応外薬品をカテゴリー別に分類し、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、シェリング 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り、平成18年12月1日～平成19年7月10日まで、主に安全性を検討する治験が行われた。

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、また小児2型糖尿病

B. 研究方法

1. ジアゾキサイド

シェリング プラウ社より、治験と平行して平成19年3月に承認申請が提出された。その後治験の総括報告書も提出された。

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、結果を解析し、平成19年度

の日本小児内分泌学会で報告した。(資料1)

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(現聖徳大学)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:特にメトフォ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47例がエントリーされて、本剤750mgまたは1500mgを6ヶ月間投与し、有効性及び安全性を検討することを目的に一般臨床試験を行い、結果が集計された。

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、小児脂質研究会においても統一見解がない。

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おり、また最近より強力なゾレドロネートが発売され、海外ではデータが集積されてきている。

C. 研究結果

1. ジアゾキサイド

申請後、面談、照会事項を経て、書面・実態調査が終わった段階である。

2. メトフォルミン

38名が試験を終了した。HbA1c値を指標とした主要評価項目では38名中30名(78.9%)が有効と判定された。HbA1c値、空腹時血糖を指標とした副次評価項目では試験開始前と24週試験終了時での比較で、共に有意に低下が認められた。乳酸値を含めた臨床検査値に異常なく、有害事象は認めなかった。

3. 高コレステロール血症

日本小児脂質研究会と引き続き協議していく。

4. パミドロネート

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。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)が、パミドロネート、ゾレドロネートを発売しているノバルティス社は、海外においても治験を行う意志はない。

D. 考案

1. ジアゾキサイド

来年度における承認が、見込まれている。

2. メトフォルミン

今後、小児薬物療法検討会議にて、検討される見込みである。

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。海外でも承認されていない段階では、国内での承認は不可能である。従って各症例において症例詳記をおこなって、保険審査で認めもらう以外に良い方法は考えられない。

E. 参考文献

- 1) Glorieux FH, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1988; 339: 947-52.
- 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* 2003; 107: 29-34.
- 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. *日本小児科学会雑誌* 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. *日本小児科学会雑誌* 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

		1ヶ月未満 (14) (0日~8日)	1ヶ月~1歳未満 (18) (1ヶ月~11ヶ月)	1歳~7歳 (8) (1歳1ヶ月~ 7歳6ヶ月)	40歳以上 (8) (41歳~87歳)
診断	高インスリン血性低血糖症	11	15	3	
	ロイシン過敏性低血糖症		1	1	
	膵島細胞腫	1		1	1
	Beckwith-Wiedemann 症候群	1		1	
	特発性低血糖症		1	1	
	その他	一過性高インスリン血症 1	1	インスリン再発 1	インスリン (疑い含む) 7
痙攣	有り	5	13	6	1
	無し	7	4	1	6
	記載無し	2	1	1	1
合併症	てんかん	1	4	1	
	精神発達遅滞	1	1	2	
	低出生体重		2	2	
	その他	West 症候群 1, 水腎症 2		結節性硬化症 1	4
最低血糖 (mg/dl)	n	13	18	8	8
	平均±標準偏差 範囲	25.8±17.1 (2~61)	27.0±12.1 (2~53)	39.6±15.0 (21~66)	60.3±40.5 (36~158)

		1ヶ月未満 (14) (0日~8日)	1ヶ月~1歳未満 (18) (1ヶ月~11ヶ月)	1歳~7歳 (8) (1歳1ヶ月~7歳6ヶ月)	40歳以上 (8) (41歳~87歳)
初期投与量 (mg/kg/日)	n	12	16	8	8
	平均±標準偏差 範囲	7.9±3.0 (3.7~13.2)	7.6±2.1 (4.3~10.3)	4.9±2.6 (1.3~9.6)	3.2±1.2 (1.6~5.6)
最大投与量 (mg/kg/日)	n	13	18	8	8
	平均±標準偏差 範囲	10.0±3.6 (6.6~20)	11.5±4.8 (6.3~23.7)	8.1±4.6 (2.8~15.8)	4.4±1.9 (1.6~7.8)
有害事象	多毛	9	11	4	1
	浮腫	2			3
	嘔気	1	1		1
	その他				食欲不振 1
知能	重症低下	1	2	2	0
	中等度低下	3	1	0	0
	軽度低下	2	4	1	1
	正常	4	9	4	6
	記載無し	4	2	1	1
有効性	有効	13	17	6	8
	無効	1	1	1	0
	不明	0	0	1	0

「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び
安全性の確保のあり方に関する研究」

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、2007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。また、2006年度に提出した医薬品の使用状況についてアンケート調査を行った。その中で最も使用されており、今後小児科領域での適応拡大が望まれる薬剤の要望書を作成した。

研究協力者

青木知信 福岡こども病院感染症センター
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 愛知県厚生農業共同組合連合会
昭和病院小児科
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
森 雅亮 横浜市立大学小児科
(日本小児感染症学会薬事委員会)

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 19 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 18 年に提出したプライオリティリストの更新を行った。厚生労働省「小児薬物療法根拠情報収集事業」より提出を求められた項目への回答を作成した。また、平成 18 年度に提出した医薬品の使用状況についてアンケート調査を行った。

C. 研究成績

厚生労働省「小児薬物療法根拠情報収集事業」より提出を求められた項目への回答

1. 小児医薬品に関する情報の各分科会での共有の方法（○でかこんでください）
○ある（どのような方法で：年 4 回発行の機関誌「小児感染免疫」、日本小児感染症学会HP、）
ない
2. コンパッショネートユース（国内で市販されていないで独自に輸入している）医薬品について
 - 1)平成 10 年度大西班の医薬品の動向
 - ① エピビルシロップ(グラクソスミスクライン)： 海外では使用されている。本邦では一部の施設で個人輸入を行い使用されているようであるが、実態調査は行われていない。メーカーは本邦での適応拡大、販売の意志はない。
 - ② レトロビルシロップ(グラクソスミスクライン)： 海外では使用されている。本邦では一部の施設で個人輸入を行い使用されているようであるが、実態調査は行われていない。メーカーは本邦での適応拡大、販売の意志はない。それ以後のコンパッショネートユース医薬品があ

れば記載

学会員からの情報収集が必要であり、アンケート調査を検討中

3. 各分科会が報告したガイドラインの一覧とそこに記載のある適応外使用医薬品

小児呼吸器感染症診療ガイドラインを小児呼吸器疾患学会とともに出している。

適応外使用医薬品としては、CVA/AMPC(連鎖球菌に対する適応)、ABPC(小児での静脈内投与)、TAZ/PIPC(呼吸器感染症)、ABPC/MCIPC(小児への適応)、

4. 小児薬物療法根拠情報収集事業の候補薬の選定とエビデンス評価

①アンケート調査の成績

厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性・安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究」の分担研究者として、平成17年度および平成18年度に提出いたしました薬剤の使用実態調査を平成19年1月から6月の間に、日本小児感染症学会評議員の先生方を対象にアンケート調査を行った。

・アンケート回収率

44/72 : 61.1%

・各薬剤の使用経験

薬剤	使用経験有りの医師数	使用症例数の合計
注射用シプロキサ	15	41
バルトレックス	15	98-108
オゼックス	9	141-151
クラビット	17	248-268
ザイボックス 経口	1	1
ザイボックス 注射	4	6
ブイフェンド 経口	6	24
ブイフェンド 注射	9	27

・備考に記載していただいたコメント

薬剤	コメント
注射用シプロキサ	敗血症、化膿性髄膜炎、cystic fibrosis
バルトレックス	小学生単純ヘルペス、高校生・年長児帯状疱疹
オゼックス	マクロライド耐性マイコプラズマ、年長児
クラビット	敗血症、腸管感染症、マクロライド耐性マイコプラズマ、発達遅延児難治性尿路感染症、cystic fibrosis、中耳炎、年長児
ザイボックス 経口	cystic fibrosis
ザイボックス 注射	cystic fibrosis
ブイフェンド 経口	慢性肉芽腫症、血液疾患
ブイフェンド 注射	慢性肉芽腫症、血液疾患

これらの成績から小児感染症領域においては、ニューキノロン薬の小児への適応拡大が必要と考え、要望書を作成中である(添付資料1.)。

また、小児への適応が認められていない抗菌薬、抗ウイルス薬、ワクチン、生物製剤についてリストアップしグレード付けを予定している。

5. 未承認薬検討委員会への対応が望まれる小児医薬品なし

6. 日本医師会治験センターの医師主導型治験への候補医薬品なし

7. 保険制度との関係で費用が嵩み困っているディスプレイ製品や医療機器について品名とその理由を記載
社会保険委員会と協議の上、今後の検討課題とする。

添付資料1.

平成20年1月吉日

厚生労働省

厚生労働大臣 舩添 要一 殿

社団法人日本小児感染症学会

理事長 岩田 力

キノロン系抗菌薬の小児への適応拡大に関する協力依頼（案）

本学会は、小児の感染症ならびに免疫学に関する臨床解析および研究を促進し、学術の進歩とその普及を図り、小児の健康増進に寄与することを主な使命としております。現在、国内の小児感染症において、耐性化した肺炎球菌（ペニシリン耐性肺炎球菌：PRSP）およびインフルエンザ菌（ β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌：BLNAR）が増加しており、特に、欧米とは異なりBLNARの耐性化が著しい状況にあります。このような状況下、耐性化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おります。小児の健康増進に寄与する上で、これら耐性菌に対応することが急務であり、小児における耐性菌感染症に対する抗菌薬の適応拡大が重要な状況となっております。

本学会では、厚生労働省で推進されている「小児薬物療法根拠情報収集事業」に基づき、薬事委員会として、適応外医薬品のプライオリティリストを検討して参りました。その結果、本委員会ではキノロン系抗菌薬に対する小児適応拡大の要望が多いことが明らかとなりました。キノロン系抗菌薬は、幼若動物への関節障害が認められたため、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きました。しかしながら、2004年に米国においてシプロフロキサシンがリスク／ベネフィットを踏まえ小児適応を取得する等、その状況は変貌を遂げてきております。また、キノロン系抗菌薬は、PRSPおよびBLNARに対して良好な抗菌活性を示し、成人ではこれらの耐性菌による感染症に対して優れた治療効果を有するとともに、安全性も高い抗菌薬であります。このような状況の下、国内においてもキノロン系抗菌薬の小児適応のニーズが高まってきており、米国臨床試験成績や国内臨床分離株の感受性等のデータを踏まえ、国内におけるキノロン系抗菌薬の小児への適応拡大の可能性について検討を開始する製薬企業がある旨伺っております。

このように、キノロン系抗菌薬の小児への適応拡大および耐性菌感染症への適正使用が喫緊の課題であります。この課題を解決するには、学会・製薬企業のみでは不十分であり、規制当局のご指導・ご協力が不可欠であります。

小児の健康増進に寄与するためにも、規制当局・学会・製薬企業の協力のもとに、早期にキノロン系抗菌薬の適応拡大およびその適正使用を実現しなくてはなりません。何卒、われわれの趣旨をおくみとりいただき、ご協力・ご指導のほどお願い申し上げます。

「小児呼吸器領域における適応外医薬品ならびに医療機器に関する研究」

分担研究者 日本小児呼吸器疾患学会 井上壽茂 住友病院小児科

研究要旨

日本小児呼吸器疾患学会薬事委員会、ならびに将来構想委員会での検討を通じ、以下の検討を行った。特発性間質性肺炎治療薬として有用性が報告され個人使用されているマラリア治療薬であるヒドロキシクロロキンは欧米でも適応取得されていないが、免疫調節薬として自己免疫疾患に対し用いられているため、適応外であるとの認識は乏しい。わが国で更に知見を蓄積するため前方視的検討開始の準備をはじめた。嚥下機能検査や気管支造影検査に用いられている低浸透圧性非イオン性ヨード系造影剤について情報収集を行い、欧米で一部適応取得のある薬剤の存在が確認された。本年度より新たに嚢胞性線維症（cystic fibrosis）に対する喀痰排泄促進のための吸入薬である rhDNase（Dornase alfa）について検討を開始した。保険制度との関係で費用が高み困っているディスポーザブル製品や医療機器について問題点を模索した。呼吸器疾患に対し特異的に行われている吸入療法で用いるネブライザー吸入器や吸入補助スパーサー、呼吸訓練や排痰補助器具、あるいは在宅人工呼吸療法にともなう備品やモニター等の周辺機器がリストアップされた。

研究協力者

岡田 賢司 国立病院機構福岡病院小児科
肥沼 悟郎 慶應義塾大学医学部小児科
土田 尚 国立成育医療センター総合診療部
長谷川久弥 松戸市立病院新生児科
松田 健志 聖マリアンナ医科大学小児科
(日本小児呼吸器疾患学会薬事委員会)

A. 研究目的

日本小児呼吸器疾患学会では薬事委員会ならびに将来構想委員会において本学会としての取り組み対象薬剤について検討した結果、昨年度に引き続き特発性間質性肺炎治療のために個人輸入により使用されているマラリア治療薬であるヒドロキシクロロキン、嚥下機能検査、気管支造影検査などにおいて気道への障害が少ないので適応外使用されている低浸透圧性非イオン性ヨード系造影剤、ならびに小児感染症学会と共同で作成された小児呼吸器感染症診療ガイドラインの中に記載されている抗菌剤（アンピシリンならびにアンピシリン・クロキサシリン合剤）の静注使用が適応外使用となっている点について引き続き取り組むこととなった。また、新たに本年度は、嚢胞性線維症（cystic

fibrosis）に対する喀痰排泄促進のための吸入薬である rhDNase（Dornase alfa）について検討を行うことが決定された。保険制度との関係で費用が高み困っているディスポーザブル製品や医療機器については情報収集を行った。

B. 研究方法と結果、考案、結論

1. ヒドロキシクロロキンについて

昨年度までに行ったわが国における小児特発性間質性肺炎のアンケート調査の結果、治療実態が明らかとなり、ヒドロキシクロロキンは有用な薬剤であることが示された。しかし、後方視的検討ではその効果判定に限界があるため今後前方視的検討を行う必要があるとの判断から、症例数が極めて少ないため稀少疾患登録制度を立ち上げ、経年的検討を行う準備を開始した。

また、欧米諸国におけるヒドロキシクロロキンの使用実態を把握するため、欧米の専門医と接触を試みた。その結果、欧米においても稀少疾患でありまとまったガイドライン等は存在しないが、多くは診断されれば全身性ステロイドとともに最初からヒドロキシクロロキンが併用される場合がほとんどで、安全に用いられていることが明らかとなった。欧米において、ヒドロ

キシクロロキンは単にマラリア治療薬としてのみならず、免疫調節薬としての適応を有し、自己免疫疾患に幅広く用いられているため、小児特発性間質性肺炎への使用が適応外との認識は乏しいようである。わが国ではマラリア治療薬としてというより免疫抑制薬として乱用されたことが副作用発現の大きな原因となった背景があり今後の対応に向け新たな取り組みが不可欠と思われる。

2. アンピシリンナトリウム（注射用）、アンピシリンナトリウム・クロキサシリンナトリウム（注射用）について

日本小児呼吸器疾患学会は日本小児感染症学会と共同で小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004 を上梓し、2007 年秋に改訂版が出版された。以前から指摘しているように、ペニシリン感受性の肺炎球菌や化膿性連鎖球菌、インフルエンザ菌などによる肺炎に対する選択抗菌薬としてアンピシリンの静注、メチシリン感受性の黄色ブドウ球菌による肺炎に対してはアンピシリン・クロキサシリンの静注を推奨しているが、アンピシリンやアンピシリン・クロキサシリンの注射薬は小児に対する筋肉注射のみが適応となっており、静脈注射の適応はない。現実と乖離した使用法しか認められていない状況の早期解決が望まれる。

3. rhDNase (Dornase alfa) について

嚢胞性線維症 (cystic fibrosis) は、常染色体優性遺伝性疾患で、欧米人では多いが、本邦では極めて稀である。外分泌腺の機能異常を特徴とする多臓器疾患で、幼少時に発症し、慢性反復性気道感染により難治性緑膿菌感染から最終的には呼吸不全にて死亡するケースが多い。したがって治療の中心は気道の粘液膿性痰の清浄化、感染のコントロールである。理学療法とともに抗菌薬が用いられてきたが、近年は rhDNase の併用が推奨されている。この薬剤はヒト組換え型デオキシリボヌクレアーゼ I で、ネブライザー吸入により投与することで気道内に脱落した細胞外の DNA を切断し膿性痰の粘度が低下するので排痰が容易となる。

わが国における嚢胞性線維症の患者数は平成 16 年に実施された厚労科研「第 3 回肺嚢胞線維症全国疫学調査」によると過去 10 年間に生存が確認された症例が 34 例であった。また、平成 17 年の二次調査では 17 例

の個人調査票解析が行われ 12 例の死亡が確認されている。死因は全例呼吸器感染または呼吸不全で、死亡年齢は 30 歳の 1 例を除き 20 歳までであった。緑膿菌による気道感染は 94% に確認されていたが、個人輸入により rhDNase 吸入を行っていたのは 1 例のみであった。わが国においては患者数が極端に少なく、医療者の認知度も低いことから患者は適切な情報の入手、治療の継続が困難である現状が推定される。今後、本症の診断、治療管理に関する情報収集とともに有用性の高い薬剤の導入を推進する必要がある。

4. 非イオン性ヨード系造影剤について

日本摂食・嚥下リハビリテーション学会医療検討委員会が嚥下造影の標準的検査法（案）を作成しているが、使用造影剤に関し、大量の誤嚥さえなければ硫酸バリウムが安価で比較的安全であると記載されている。また、低浸透圧性非イオン性ヨード系造影剤は、比較的肺毒性が少なく、中でもイソビスト R は味が甘く、小児の検査に適していると記載されている。しかし、同時に保険適応がないこと、高価である点に注意を喚起している。嚥下造影は誤嚥の疑いのある例に実施する機会が多く、誤嚥の程度は実施して明らかになるので、安全性を重視した低浸透圧性非イオン性ヨード系造影剤による実施が望ましいと考える。

そこで、諸外国において経口投与可能な低浸透圧性非イオン性ヨード系造影剤が存在するか否かを調べた。イオパミドール（イオパミロンTM）はイギリス、ならびにドイツでは GastromiroTM として経口剤が存在するが、各種添加剤を含有し別製品として扱われている。また、米国ではイオヘキソール（オムニパークTM）が経口投与用に商品化されていることが判明したが、詳細については現在検索中である。

更に検索を進め可能であれば適切な製品のわが国への導入、あるいは適応拡大をはかりたい。

5. 保険制度との関係で費用が高み困っているディスプレイ製品や医療機器について

メーリングリストを活用し、将来計画委員会委員より意見聴取を行った。その結果、以下のような意見がリストアップされた。

① 吸入療法関連機器

本学会は従来吸入療法に用いられるネブライザー機

器機能の標準化を進め、質の高い安全な吸入療法の普及を目指すことの必要性を本研究班において主張してきた。呼吸器疾患に対する吸入療法の臨床的有用性はすでに周知の事実であり、有効性、安全性といった側面からも適切な吸入療法の普及が望まれる。然るに現在吸入用薬剤についてはドライパウダー製剤、定量噴霧式吸入製剤では吸入器具を含めて薬価算定が行われており保険適用が認められているのに対し、ネブライザー吸入用製剤については薬剤のみが保険適用対象となっている。このため、実際の吸入療法実施に際してはネブライザー吸入機器の確保が不可欠であり、長期的な在宅療法に際しては患者あるいは養育者が購入あるいはレンタルせざるを得ないのが実情である。このため、年少児を養育中の保護者にとっては経済的負担が大きく、臨床現場ではネブライザー吸入による吸入療法を断念せざるを得ない場合が散見される。このような場合、定量噴霧式吸入器と大容量スパーサーを組み合わせた吸入を試みることになるが、製薬企業から無償提供されるスパーサーの使用が困難な場合には市販のスパーサーを購入使用せざるを得ない。経済的負担を保護者に強いざるを得ない現状が、乳幼児における吸入療法の普及を妨げる要因となっている側面を見逃すことはできない。

② 呼吸訓練、排痰補助器具（フラッター、アカペラ）

急性あるいは慢性気道疾患では、気道分泌が亢進したり、気道クリアランスが障害されているため、気道内に痰が貯留することで病状の改善が期待できない場合が多い。呼気に陽圧をかけ気道閉塞を防止し換気改善をはかりながら同時に振動を加えることで気道分泌物の排泄を促す効果が期待できるのでフラッターやアカペラなどの補助具を活用することは極めて有用である。しかし、このような器具の使用は保険適用外であり、必要な患者は個人購入せざるを得ない。呼吸理学療法の普及を図り薬物療法偏重を是正するためにもこれらの器具入手に対する補助が求められる。

③ 在宅人工呼吸・在宅酸素療法に伴う周辺機器・備品

国家施策の一環として、在宅療法の実施例が増加してきたが、本学会が関与する機会の多い在宅人工呼吸・在宅酸素療法ではモニター用のパルスオキシメーターの購入・レンタル経費やデータ通信に用いる PHS

使用料、あるいは吸引器、その他の診療材料（精製水、人工鼻、吸引カテーテル、消毒用アルコール、ガーゼなど）など多くの患者負担、あるいは病院側の出費が求められている。また、緊急用予備バッテリーなどの安全対策に対する補助は期待できない。しかし、在宅医療を推進する以上、その安全性を保障することは不可避と考えられる。

C. 参考文献

- 1) 上原すゞ子、砂川慶介監修. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007. 協和企画 東京
- 2) Flime PA et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 : 957-969.
- 3) 成瀬達、他. 第3回肺嚢胞性線維症全国疫学調査の集計結果について. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性肺疾患に関する調査研究 平成17年度総括・分担研究報告書 2006;123-130.
- 4) 成瀬達、他. 第3回肺嚢胞性線維症全国疫学調査(個人調査票の解析). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性肺疾患に関する調査研究 平成17年度総括・分担研究報告書 2006;139-151.
- 5) 日本摂食・嚥下リハビリテーション学会医療検討委員会. 嚥下造影の標準的検査法(詳細版) 日本摂食・嚥下リハビリテーション学会医療検討委員会案作成に当たって. *日摂食嚥下リハ会誌* 2004;8:71-86.
- 6) 森川昭廣、西間三馨監修 小児気管支喘息治療管理ガイドライン 2005. 協和企画 東京

G. 研究発表

- ・ 肥沼悟郎. 「小児特発性間質性肺炎に関する二次調査：クロロキンの使用実態とその有効性」 第40回日本小児呼吸器疾患学会宿題報告 2007年11月 大阪

「小児栄養消化器肝臓治療薬の適応拡大にむけた方略」

分担研究者 日本小児栄養消化器肝臓学会 河島 尚志 東京医科大学小児科

研究要旨

小児栄養消化器肝臓領域における薬剤の適応拡大を目標に活動した。①ガイドライン作成、②ガイドラインに使用される薬剤の小児領域でのエビデンスの収集、③薬品会社との交渉などを中心に行った。潰瘍性大腸炎、クローン病の治療ガイドライン、ピロリ菌除菌のガイドライン、胃食道逆流のガイドライン、B型・C型肝炎ガイドラインが作成ならびに改定への活動が行われた。潰瘍性大腸炎、クローン病にたいするメサラジンの小児適応に関して使用成績調査が終了し、小児適応について医薬品機構に申請された。この際、適応後の調査として身長や内分泌系への調査を行うこととなり、その枠組みを決定した。また、胃食道逆流の薬剤で小児適応の薬品はないため、適応に向けて剤形の変更ならびに血中濃度測定などの準備を計画した。

共同研究者

豊田 茂 神奈川県立汐見台病院小児科
乾 あやの 横浜栄済病院小児科
田尻 仁 大阪府立急性期・総合医療センター小児科
今野武津子 札幌厚生病院小児科
(日本小児栄養消化器肝臓学会薬事委員)

邦での安全性調査を行い、メサラジン（薬品名ペンタサ）が製薬会社より小児での適応拡大について申請。この際、適応拡大後も内分泌系（身長・2次成長）を調査することとなった。

④ガイドライン記載薬剤について個別に薬品会社と交渉（ウルソデオキシコール酸、ミノファージェンシー、レミケード、イムラン）

A. 研究目的

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

B. 研究方法

①小児栄養消化器肝臓学会運営委員会においてプライオリティリストの重点薬品について再確認を行った。

②ガイドライン作成のワーキンググループの立ち上げ
潰瘍性大腸炎、クローン病の治療ガイドライン、ピロリ菌除菌のガイドライン、胃食道逆流のガイドライン、B型・C型肝炎ガイドラインなど作成および改訂版の検討

③昨年の調査結果から小児薬用量の設定ならびに本

C. 研究結果

1)小児栄養消化器肝臓学会運営委員会によるプライオリティリストの再確認を行い、プライオリティリストを提出した。

2)ワーキンググループの立ち上げにより小児薬用量の設定を潰瘍性大腸炎治療指針作成ワーキンググループにより小児潰瘍性大腸炎治療指針案を作成、日本小児栄養消化器肝臓病学会クローン病治療指針作成ワーキンググループにより小児クローン病治療指針案を作成された。

3)メサラジンについて小児での小児 IBD 患者の実態調査ならびに副作用、容量について調査を行い、調査結果に基づき小児適応について製薬会社より

医薬品機構に申請した。この際、適応後の調査として身長や内分泌系への調査を行うこととなり、その枠組みを決定した。

2) 河島尚志. 小児期のB型・C型慢性肝炎の治療戦略 小児科診療 2007;70:1136-41.

4)ウルソデオキシコール酸、ミノファージェンシー、レミケード、アザニン、ファモチジンに関して各社と小児申請に関して交渉した。

5)ワーキンググループにて治療指針の作成が開始された(B型肝炎、C型肝炎治療指針)

6)胃食道逆流症にたいする薬剤の小児適応の拡大について社会保険機構から胃食道逆流症の病名での保険削除は行わないこととなった。また、小児に使用しやすくするため剤型の変更ならびに血中濃度測定などの準備を計画した。

D. 考案

小児領域での適応拡大は非常に難しく、適応を増やすためにインセンティブが重要と考えられた。また、ワーキンググループの立ち上げにより速やかに症例の集積ならびにエビデンスを得られることが可能であった。また、適応申請に際し適応認可後の内分泌系への調査が特に栄養消化器肝臓部門で重要であることが認識された。

E. 結論

ワーキンググループによるガイドライン作成と薬品会社の協力が最も小児の適応拡大に有用であるが、学会ならびに研究会での後押しによる調査が申請にむけて重要と考えられた。

F. 参考論文

1) 小児B型肝炎の診療指針. 田尻仁(日本小児栄養消化器肝臓学会 小児B型肝炎診療指針作成ワーキンググループ), 白木和夫, 藤澤知雄, 工藤豊一郎, 長田郁夫, 木村昭彦, 乾あやの, 十河剛, 村上潤, 恵谷ゆり
日本小児科学会雑誌 2007;111:949-958.

提出プ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		備考
				医薬品の 類型	優先度 (アイウ)	
ウルソ デオキ シコー ル酸	胆汁うっ滞に伴う 肝疾患の利胆、慢 性肝疾患における 肝機能改善	新生児以 上	1	2) - (ア) - ②	①①③	世界52カ国において使用され、明らかに肝移植や 死亡の時期を遅らせるエビデンスのある薬剤であ る。すでに小児の教科書レベルに量も記載されて いる。
ランソ プラゾ ール	胃潰瘍・十二指腸 潰瘍におけるヘリ コバクター・ピロ リに除菌・GER	GER 新生 児 以 上 ヘリコバ クター・ピ ロリ除菌 5歳以上	2	1) - (イ) - ②	①①③	多くの内外の国にヘリコバクター・ピロリ除菌の ガイドライン〔小児を含め〕に記載され、使用さ れているにもかかわらず小児適応がない。また、 GERの治療ガイドラインに記載されているが、OD 錠であること、適応外使用を多数国内で使用され ている。
ファモ チジン	GER、胃炎、逆流性 食道炎	全小児例	3	2) - (イ)-①	①③③	米国等では小児の適応を有しているが、国内では 小児の臨床試験が未実施のため適応を取得してい ない
ペンタ サ	潰瘍性大腸炎・ク ロウン病	全小児例	4	3)-(ア)	②②③	すでに製薬メーカーより本年度小児の申請予定、 大容量に関しては成人の認可がまだのため行わな い
PEG-イ ンター フェロ ン	C型慢性肝炎	全小児例	5	3) - (ア)	①②①	有用性は高く、エビデンスのある論文はあるが、 18歳以下での安全性・有用性は不明との記載あり。 国内での使用例は現在ごく少数だが、いずれ使用 されている IFN がすべてこの製剤に変更になる。
リバビ リン	C型慢性肝炎、慢 性肝疾患に肝機能 改善	全小児例	6	2) - (イ) - ②	①②①	有用性は高く、PEG-IFN との併用でエビデンスの ある論文はあるが、18歳以下での安全性・有用性 は不明との記載あり。国内での使用例は非常に少 ない。
ラミブ ジン	B型肝炎	全小児例	7	2) - (イ) - ②	①②②	B型肝炎の経口薬として唯一の薬剤であり、海外で の有用性が言われていると同時の国内でのエビデ ンスが証明されつつある。エビデンスレベルで1b の論文があり、また FDA は2歳以上の小児で承認 している。
インフ リキシ マブ	クローン病	全小児例	8	4)	①①①	小児の適応もあるが安全性が確認されていないと の効能記載となっている。
アザチ オプリ ン(イ ム ラ ン)	潰瘍性大腸炎・自 己免疫性肝炎・ク ロウン病	全小児例	9	2) - (イ) - ②	①②③	自己免疫性肝炎において治療指針において一般に ステロイドと併用し、すでに汎用されている。ま た、潰瘍性大腸炎・クローン病においてもガイド ラインに記載されている。
サンド スタチ ン 注 射 液、LAR	消化管ホルモン産 生腫瘍	新生児を 含む 小児	10	3)-(ア)	①①①	現在、国内での使用実態についての公表論文は症 例報告程度である。サンドスタチンの治療におけ る本邦の症例は17例(注射液15例、LAR2例)。海 外でのエビデンスにより薬剤の有効性、安全性は 確立しており、NCCN ガイドライン*4にも掲載
ミコフ ェノー ル酸モ フェチ ル	肝移植	全小児例	17→1 1	2)-(イ) -②	②①③	成人肝移植では既に海外主要国で承認がある。ま た、小児腎移植において広く使用されている。海 外での肝移植の有効性の論文は多数あるが、国内 で症例報告程度である。
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)	①③③	以前に米国において医薬品であったが、現在OT C薬となっている。

メシル酸カモスタット・100mg	慢性膵炎における急性症状の緩解、術後逆流性食道炎	全小児例	13	2) - (イ) - ②	②②①	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。
ブレデニン	自己免疫性肝炎	全小児例	14	2) - (イ) - ①	②①	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ゾ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。
モサプリド	便秘症、慢性胃炎	全小児例	15	2)-(ア) -②	②③③	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。
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	16	2) - (イ) - ②	②①③	欧州では Phagellin, 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。マニュアルにも記載されている。
ラベプラゾールナトリウム	胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるピロリに除菌	5歳以上	17	2)-(イ) -②	②③③	現在小児製剤がなく、国内外のエビデンスが不足。欧州での小児申請を検討中。成人の申請中の段階

「日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会による小児薬物情報の周知方法に関する研究」

分担研究者 日本小児心身医学会 石崎優子 関西医科大学小児学講座

研究要旨

日本小児心身医学会では本年度、日本小児精神神経学会と合同で、小児へのコンパッショネートユース薬剤、小児薬物情報の周知方法、ならびに有害事象の基礎データの収集のための質問紙調査を実施した。その結果、主要なコンパッショネートユース薬剤はメラトニンであった。薬物情報の入手方法では「学会雑誌」「ホームページ」を希望する者が多く（半数以上）、「郵送・宅配」「メーリングリスト」は1/4にとどまった。過去1年間の15歳未満の小児における向精神薬の使用経験者のうち、7.7%が、有害事象の経験ありと回答した。この結果から、薬物情報の周知をさせるためには、複数の方法を確立しておくことが望ましいと考えられた。

共同研究者

宮島 祐 東京医科大学小児科
大塚 頌子 岡山大学小児神経科

研究協力者

深井善光 東京都立清瀬小児病院小児科
永井 章 国立成育医療センター総合診療部
宮地泰士 名古屋市立大学小児科
林 北見 東京女子医科大学小児科

料金後納封筒で返送を求めた。返却数は271通（返却率=41.1%）であった。

C. 研究結果

1. 小児に対するコンパッショネートユースの使用
 - 1) 平成10年度大西班で作成した痕パッショネートユース医薬品の使用
 - ①ジアゾキサイド 使用者数 3名
対象患者数 3名 使用期間 0.25-18年
 - ②メラトニン 使用者数 21名
対象患者数 225名 使用期間 0.5-10年

A. 研究目的

日本小児心身医学会では、日本小児精神神経学会、日本小児神経学会と合同で向精神薬の適正使用に取り組んでいる。本研究班における研究目的として、向精神薬の有害事象の内容と頻度を明らかにするとともに、学会会員への適正かつ速やかな知識の普及方法を検討したいと考えている。

そこで本年度は、日本小児心身医学会医師会員を対象として、下記に項目に関する調査を実施した。

- 1) 小児に対するコンパッショネートユースの使用
- 2) 小児医薬品に関する情報はどのような方法が受け取りやすいか
- 3) 15歳未満の小児に対する向精神薬治療による有害事象（副作用）

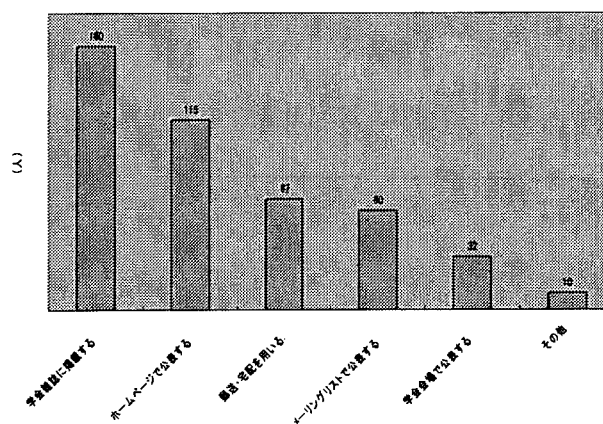
B. 研究方法

日本小児心身医学会に所属する医師659人を対象として、平成19年11月上旬に質問紙を郵送し、同封の

2. 小児医薬品に関する情報の入手方法

図1

小児医薬品に関する情報の入手方法 (N=236)



3. 15歳未満の小児に対する向精神薬治療による有害事象(副作用)

向精神薬の使用経験者のうち、7.7%が、有害事象の経験ありと回答した。

表1 15歳未満の小児に対する向精神薬の使用と有害事象の経験(2006年10月～2007年9月)

向精神薬使用の有無と有害事象	回答者数
向精神薬使用あり+有害事象あり	12
向精神薬使用あり+有害事象なし	144
向精神薬使用なし	105
その他	2
合計	263

D. 考案

日本小児心身医学会会員の主要なコンパッショネートユース薬剤はメラトニンであった。

今回の質問紙調査では返却率が40%以上と比較的に高率であり、薬物情報の提供に関する関心の高さがうかがわれた。また、会員の望む薬物情報の入手方法では「学会雑誌」(67.7%)、「ホームページ」(48.5%)の回答が多く、「郵送・宅配」(28.5%)、「メールリスト」(25.5%)は回答者の1/4にとどまった。また、その他の入手方法として、「製薬企業MR」や「都道府県医師会」を通じての情報配布が挙げられた。また、自由記述で「(メチルフェニデートの一件のような)重要な薬剤情報は分科会に任せず、日本小児科学会から発表してほしい」という要望があった。

有害事象は向精神薬使用者の7.7%で報告された。

E. 結語

今回の調査結果から、薬物情報に関する関心の高さがうかがわれたが、その周知は単一の方法では不十分であると思われる。このことから、必要な薬物情報を迅速かつ適切に周知させるためには、複数の情報提供ルートを確立しておくことが望ましいと考えられた。

F. 参考文献

- 1) 黒川 清. 「適応外使用」解決のための調査研究：小児科領域. 厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業 「適応外使用」の対応に係る現状と今後のあり方に関する研究(主任研究者黒川 清). 平成16年度総括・分担研究報告書 2005; 43-62.

G. 研究発表

1. 発表論文

- ・ 石崎優子、宮島 祐、伊藤正利、関口進一郎、深井善光、宮地泰士、宮地泰士. 小児外来小児科学会ならびに日本小児精神神経学会会員の小児に対する向精神薬の処方実態調査の概要報告. 外来小児科 2007; 10: 186-189.
- ・ 石崎優子、宮島 祐、伊藤正利、関口進一郎、深井善光、宮地泰士、宮地泰士. 小児外来小児科学会ならびに日本小児精神神経学会会員の小児に対する向精神薬の処方実態調査の概要報告. 小児の精神と神経 2007; 47: 169-172.

2. 学会発表

- ・ 石崎優子、深井善光、永井 章、宮島 祐. 日本小児心身医学会薬事委員会の15歳未満の小児への向精神薬の適正使用への取り組み. 第25回日本小児心身医学会学術集会、札幌 2007年9月15日.

[報告書]

石崎優子. 「日本小児心身医学会、日本小児神経学会、日本小児精神神経学会3学会合同向精神薬の小児への処方実態に関する研究報告」. 厚生労働科学研究費補助金厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究(H16-医薬-001)」平成18年度分担研究報告 2006; 279-302.