



## 「小児血液・腫瘍疾患用薬剤の適応拡大に向けた方略」

研究分担者 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を目指し、学会評議員を対象として行ったアンケート調査を基に、プライオリティリストの刷新を行った。必要性の上位に位置付けられた薬剤の多くは、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、近い将来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ため、上位薬剤の根拠情報の収集作業を本格的に開始した。また、内科系学会社会保険連合を通じた医療技術の保険収載についても積極的交渉を継続的に進めていく。

### 共同研究者（五十音順）

浅見 恵子	新潟県立がんセンター	小児科
荒木夕字子	東京大学大学院	公衆衛生学
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	筑波大学医学部	小児外科
菊地 陽	埼玉県立小児医療センター	
草深 竹志	日本大学板橋病院	小児外科
嶋 緑倫	奈良県立医科大学	小児科
杉山 正彦	東京大学医学部	小児外科
陳 基明	日本大学板橋病院	小児科
富澤 大輔	東京医科歯科大学	小児科
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	
麦島 秀雄	日本大学医学部	小児科

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。

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。

### 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、

#### 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



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、両学会の評議員を対象に行ったアンケート調査結果（内容は平成19年度の分担研究報告を参照）を基に、プライオリティリストを刷新した。

## 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、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）との交渉を進める。

## 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. 結果

### 1. プライオリティリストの刷新

アンケート調査結果を基に、表1に示す薬剤をプライオリティリスト候補薬剤として、現在、研究協力者により根拠情報を収集している。

### 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が、2010年度の改訂に向けて、再度提案書を提出する予定である。

表1. 新規プライオリティリスト候補薬剤

フルグラビン	良性疾患に対する造血幹細胞移植前処置
インターフェロン $\alpha$	血管腫・カサバツハ・メリット症候群
イホスファミド	悪性リンパ腫・急性リンパ性白血病
ピンプラスチン	ランゲルハンス細胞組織球症
エトボシド	ランゲルハンス細胞組織球症
テモノロミド	脳腫瘍・小児固形腫瘍

### 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が、治験への症例登録は継続中である。
- ② 抗悪性腫瘍剤クロファラビンの治験準備を進め、企業と共に治験対面相談へ臨んだ結果、平成21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」の症例登録を終了し、現在統計解析を進めている。

#### (3) 研究者主導臨床試験の推進

平成19年度厚生労働科学研究（がん臨床研究事業）牧本班にて、適応外薬剤の塩酸ノギテカンを含む併用療法の臨床試験を開始した。また、平成20年度厚生労働科学研究（医療技術実用化総合研究事業）牧本班にて、テモノロミド、経口エトボシド、ピノレルビンを含む併用療法の臨床試験を計画中。高度医療評価制度への申請を行って試験の実施可能性を確保し、公的研究費を用いた信頼性の高いデータを還元することで、2課長通知を利用した適応拡大も目標とする。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えない状況であり、昨年度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ため、今回、6つの候補薬剤を選定してプライオリティリストを刷新した。現在、研究協力者により根拠情報を収集している。

来年度は、現在収集中の根拠情報を基に新しいプライオリティリストに基づいた適応拡大への活動を本格化する。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. 牧本 敦. 小児がんの化学療法  
Nursing Today 第23巻 第12号  
117-122頁 2008年
2. Hosono A, Makimoto A, et al. Segregated graft-versus-tumor effect between CNS and non-CNS lesions of Ewing's sarcoma family of tumors.  
Bone Marrow Transplant. 2008 Jun;41(12): 1067-1068.
3. Yonemori K, Makimoto A, et al. Prediction of response and prognostic factors for Ewing family of tumors in a low incidence population.  
J Cancer Res Clin Oncol. 2008 Mar; 134(3): 389-395.

「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」

研究分担者 日本小児アレルギー学会 岡田邦之 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、もっとも患者数の多い気管支喘息治療に必要な薬剤である $\beta_2$ 刺激薬の持続吸入療法についてのアンケート調査を行った。 $\beta_2$ 吸入薬の持続吸入療法はアレルギー専門医のほとんどが行っており、使用される薬剤はアスプールの液が最も多く、適応獲得への働きかけを続ける必要がある。また、ブランルカストの乳児への使用について、使用実態調査が行われ、レトロスペクティブ調査で安全性・有効性とも幼児以上との差はないと考えられた。現在、前方視的調査を解析中である。

研究協力者

河野 陽一 千葉大学大学院医学研究院 小児病態学  
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  
寺田 明彦 大同病院 小児科

B. 研究方法

病院での喘息治療に携わる小児科勤務医が $\beta_2$ 刺激薬持続吸入療法を実際にどのように使用しているかをアンケートにて調査した。2008年6月～11月に全国で行われた気管支喘息に関する6つの講演会・研究会で病院に勤務している小児科医を対象に無記名のアンケート調査を実施した。アレルギー学会認定専門医42名を含む合計88人から回答を得た。

また、ロイコトリエン受容体拮抗薬については、企業によりブランルカストドライシロップの1歳未満症例における使用実態調査を行った。

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かか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。本年度は、小児アレルギー疾患の中で最も患者数の多い小児気管支喘息の治療において重要な役割を占めている2剤、 $\beta_2$ 刺激薬とロイコトリエン受容体拮抗薬についてその臨床現場での使用実態を明らかにし、有用性、安全性、問題点を挙げた。

C. 研究結果

1.  $\beta_2$ 刺激薬持続吸入療法実態調査

アレルギー学会認定専門医42名を含む合計88人から回答を得た。

これを、A群：アレルギー専門医42名、B群：アレルギー学会員21名、C群：一般小児科医25名に分けて検討した。

(1)「 $\beta_2$ 刺激薬持続吸入療法を行うことがありますか？」という問いかけに対して、①ほとんどする ②時々する ③あまりしない ④しない ⑤吸入器を持っていない、で回答を得たところ、①ほとんどする、②時々する、と答えたのは、A群：80%、B群：65%、C



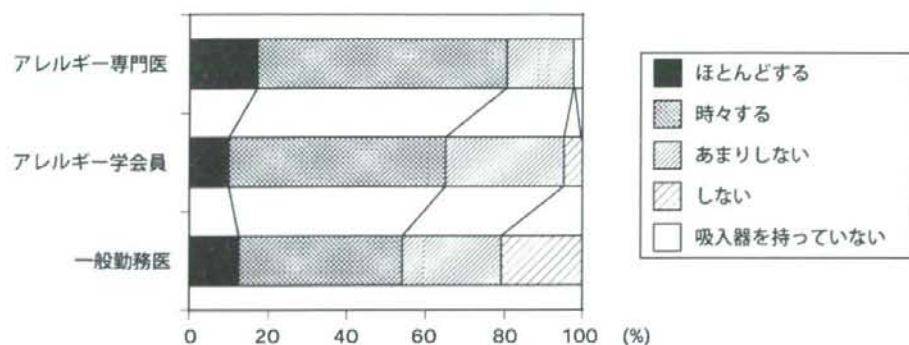


図1  $\beta 2$  刺激薬持続吸入療法を行うことがありますか？

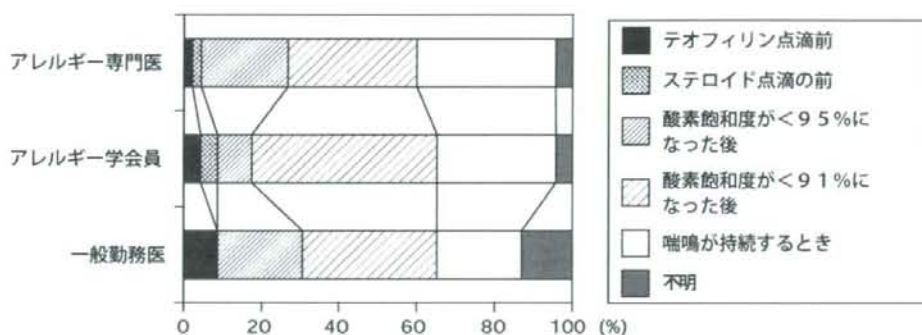


図2  $\beta 2$  刺激薬持続吸入療法を行う場合どのタイミングで行いますか？

群：54%であった。(図1)

(1)で①から③の回答をした医師へ以下の質問(2)と(3)を行った。

(2)「 $\beta 2$ 刺激薬持続吸入療法を行う場合、どのタイミングで行いますか？」という問いかけに対して、①テオフィリン点滴前 ②ステロイド点滴の前 ③酸素飽和度が<95%になった後 ④酸素飽和度が<91%になった後 ⑤喘鳴が持続するとき、で複数回答可として回答を得た。③酸素飽和度が<95%になった後が、A群：22%、B群：9%、C群：22%であった。④酸素飽和度が<91%になった後は、A群：33%、B群：48%、C群：35%であった。⑤喘鳴が持続するときは、A群：36%、B群：30%、C群：22%であった(図2)。多くの医師がテオフィリンやステロイドを用いた治療による反応をみてからよりも、症状の持続や客観的指標として酸素飽和度を目安に導入していた。

(3)「 $\beta 2$ 刺激薬持続吸入療法の吸入薬は何を使いますか？」という問いかけに対して、①アスプルー液0.5%、②アスプルー液1.0%、③プロタノールL注、④メブチン吸入液、⑤ベネトリン吸入液、で回答を得たところ、アスプルー液(①0.5%+②1.0%)がA群：74%、B群：71%、C群：43%であった。一方、③プロタノールL注と答えたのは、A群：21%、B群：19%、C群：33%であり、一般医の方が注射用のプロタノールL注をより多く用いる傾向があった。また、④メブチン吸入液、⑤ベネトリン吸入液と答えた医師もいた(図3)。

## 2. ブランルカストドライシロップ(オノン®ドライシロップ)の使用実態調査

ブランルカストドライシロップの1歳未満使用例についての使用実態調査が行われた。

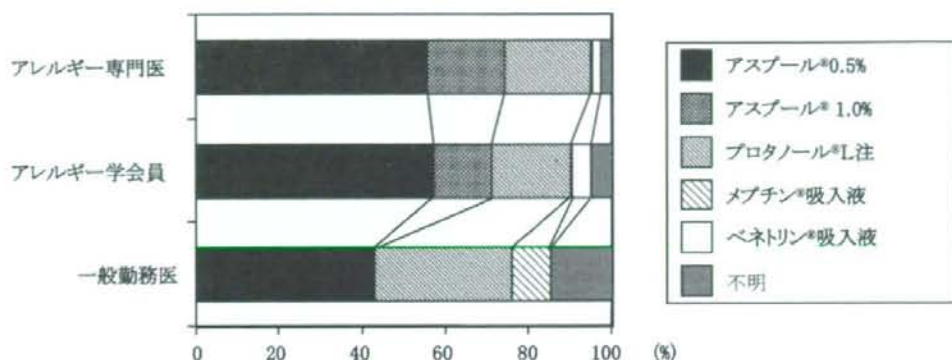


図3 β2刺激薬持続吸入療法の吸入薬は何を使いますか？



図4 症例構成

#### ①症例の内訳

レトロスペクティブ調査で、総収集症例 237 例、安全性解析対象症例 219 例、有効性解析対象症例は 207 例であった。(図4)

#### ②安全性

副作用発現症例は 5 例 (5 件) であり、副作用発現症例率は 2.28% (5/219 例) であった。使用期間別 (1 年以上/未満) でも特に発現率の差はなかった (それぞれ 2.27% (1/44 例)、2.29% (4/175)) (表1)。本剤の使用成績調査での副作用発現症例率は 1.92% (19/991 例) であった。

副作用の内訳は下痢 1 件、肝機能異常 1 件、熱性痙攣 2 件、痙攣 1 件であり、重篤な副作用は熱性痙攣の 2 件であった (表2)。

#### ③有効性

改善率は 85.99% (178/207 例) であった。使用期間別 (1 年以上/未満) でも特に改善率の差はなかった (それぞれ 81.82% (36/44 例)、87.12% (142/163)) (表3)。

表1 副作用発現症例率

区分	症例数	副作用あり	副作用発現症例率 (%)
安全性解析対象症例	219	5	2.28
本剤使用期間365日以上	44	1	2.27
本剤使用期間365日未満	175	4	2.29

表2 副作用感染症の発現状況一覧表

器官分類	件数	例数 (%)	副作用の種類	件数 (%)
胃腸障害	1	1 (0.46)	下痢	1 (0.46)
肝臓系障害	1	1 (0.46)	肝機能異常	1 (0.46)
神経系障害	3	3 (1.37)	熱性痙攣	2 (0.91)
			痙攣	1 (0.46)

\*: 重篤症例

表3 改善率

区分	症例数	改善症例数	改善率 (%)
有効性解析対象症例	207	178	85.99
本剤使用期間365日以上	44	36	81.82
本剤使用期間365日未満	163	142	87.12

本剤の使用成績調査での改善率は 87.79% (834/950 例) であった。

#### D. 考案

β2刺激薬の持続吸入療法は、気管支喘息の重症発作時に必須ともいふべき治療法であり、2008年12月に改訂された日本小児アレルギー学会による小児気管支喘息治療管理ガイドライン (JGL2008) でも、急性期発作の治療で重要な役割を果たしている。今回の

調査でもアレルギー専門医のほとんどが治療として行っており、中でもアスブール液を使用する医師が多い。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。

ブランルカストは小児喘息の長期管理薬として、やはりJPGL2008でも重要な薬剤であり、乳児喘息の治療薬として最初に使用される薬剤の一つである。今回の調査で、安全性、有効性とも、1歳以上のデータと大きな差はない結果が得られ、乳児でも安全かつ有効に使用できる薬剤であると考えられる。現在プロスペクティブ調査のデータを解析中であり、それをもとに適応申請を働きかけたい。

#### E. 結論

小児アレルギー疾患の中で最も患者数の多い気管支喘息に使用される薬剤の中で、 $\beta_2$  刺激薬持続吸入療法の使用実態調査と、ブランルカストの1歳未満症例への使用実態調査を行い、結果をまとめた。今後も適応獲得に向けて、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 2008.
- ・高増哲也 他：小児気管支喘息発作に対する dl 体イソプロテレノール持続吸入療法 II. アスブール少量持続吸入療法—大量療法との比較. アレルギー 1998; 47: 573-581
- ・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 2004; 24: 213-218

- ・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.
- ・板澤寿子 他：イソプロテレノール持続吸入療法中の徐脈発現に関する検討. 日本小児アレルギー学会誌 2008; 22: 349-356
- ・吉原重美 他：乳児喘息に対するブランルカストの臨床効果について. 小児科診療 2002; 10: 1701-1704
- ・木保 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 2003; 53:320-330
- ・林田道昭：5歳未満の乳幼児喘息に対するブランルカストドライシロップの長期投与(3~20ヵ月)の有効性と安全性の検討. 小児科臨床 2003; 56: 313



「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」

研究分担者 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ビオプテン顆粒は平成20年7月16日BH<sub>4</sub>反応性高フェニルアラニン血症への適応追加が承認されるという重要な成果が得られた。エルカルチン錠の適応拡大については平成20年5月大塚製薬より厚労省に対しエルカルチン<sup>®</sup>錠の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。未承認薬ではフェニル酪酸ナトリウム、ニチシノン、システアミン、ペ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（五十音順）

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

イリスト

○ビオプテン顆粒（塩酸サプロプロテリン、アスピオファーマ）

要望内容：BH<sub>4</sub>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ロテリンをBH<sub>4</sub>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が塩酸サプロプロテリン錠(Kuvan)を反応性PKUに承認。平成20年7月16日BH<sub>4</sub>反応性高Phe血症への効能追加が承認された。

テトラヒドロビオプロテリン (BH<sub>4</sub>) 欠乏による異型高フェニルアラニン (Phe) 血症の治療薬として承認されていた塩酸サプロプロテリン（販売名：ビオプテン顆粒2.5% アスピオファーマ株式会社）に対して平成20年7月16日BH<sub>4</sub>反応性高Phe血症への効能追加が承認された。しかしBH<sub>4</sub>反応性高Phe血症は稀な疾患であり、診断と治療には専門的知識が必要である。また、BH<sub>4</sub>反応性高Phe血症に対する塩酸サ

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理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. 結果

I. 小児薬物療法根拠情報収集事業用プライオリテ

プロブテリン投与例は少なく、長期的予後に関しても不明な点が多いため慎重な使用が求められている。その為日本先天代謝異常学会では BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症の診断と治療に関する専門委員会を設置し、検討を行い、適切な診断および治療を行うための提言を発表した(日本小児科学会雑誌 113 巻、3 号(2009 年)印刷中、資料 1 参照)。

今回の適応追加承認にあたり日本人での使用経験が極めて限られていることから、BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症患者に使用した場合全例を対象に市販後調査を行うことが義務付けられた。専門委員会でも製薬会社とも協力し効果と安全性について解析を行う予定である。米国での臨床試験では血中 Phe 濃度の低下効果に関しては証明されたが、長期的な発達・知能指数、神経認知機能などに関する長期予後は不明である。特に 4 歳未満の患児への BH<sub>4</sub> 投与は欧米でもデータが乏しいため、本学会においても組織的に効果、安全性についてのデータを収集する。このため治療開始時に全例本専門委員会へ報告することを求めたい。今後症例を積み重ね、わが国での長期予後に関するデータを明らかにする必要がある。

○今年度は小児薬物療法根拠情報収集事業候補薬として以下の薬剤を選定した。資料 2 を併せて参照されたい。

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。平成 20 年 5 月大塚製薬より厚労省に対しエルカルチン<sup>®</sup>錠の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

②メトライト(塩酸トリエンチン、ツムラ)  
要望内容: ウイルソン病(“D-ペニシラミン不耐性である場合”)を削除

③フラジール(メトロニダゾール、塩野義)

要望内容: メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症

④プロマック顆粒(ボラブレジンク、ゼリア新薬工業)

要望内容: 亜鉛欠乏症

⑤アミュー顆粒(アミノ酸製剤、味の素)

要望内容: 尿素回路異常症、有機酸血症患児への必須アミノ酸補給

⑥ノイキノン(ユビデカレノン製剤、エーザイ)

要望内容: ミトコンドリア脳筋症

## 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・尿素回路異常症

平成 17 年 10 月先天代謝異常学会より厚労省宛に要望書提出。平成 18 年 1 月未承認薬使用問題検討会議で審査。平成 19 年ユーサイクリッド社より無償で提供を受け臨床試験開始。

ユーサイクリッド社より無償で提供されるブ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、坂本)、成育医療センター(奥山)、千葉県こども病院(高柳)の 3 病院で診療している尿素回路異常症外来患者、計 5 名が対象。研究期間は平成 19 年 1 月からブフェニールが承認・販売されるまで。

②ニチシノン・チロジン血症 1 型

平成 18 年 1 月先天代謝異常学会より厚労省宛に要望書提出。平成 18 年 4 月未承認薬使用問題検討会議で審査。平成 20 年 7 月スウエーデン・オーファンがニチシノンの日本国内開発断念。

③システアミン・シスチン蓄積症

平成 19 年 3 月先天代謝異常学会より厚労省宛に要望書提出。

④ベタイン・ホモシスチン尿症

平成 19 年 3 月先天代謝異常学会より厚労省宛に要望書提出。

⑤N-カルバモイル-L-グルタミン酸・NAGS 欠損症  
進展なし。

## III. その他

ヒドロキソコバラミン製剤ドセラン錠 500 μg(中外製薬)の販売中止を受けて、ビタミン B<sub>12</sub> 反応

性メチルマロン酸血症に対する代替薬品の選択に際しての注意点を評議員に連絡した。さらに小児科学会雑誌に会員向けの注意喚起のお知らせを掲載する予定である。

#### D. 考案

長年本学会で適応拡大が望まれていたビオプテン顆粒がBH<sub>4</sub>反応性高フェニルアラニン血症に対して効能追加が承認された。塩酸サプロプロテリンは天然型BH<sub>4</sub>製剤として我が国で世界に先駆けて合成された薬剤であり、BH<sub>4</sub>反応性高Phe血症も我が国から初めて報告された疾患である。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、投与量など適正使用に関する暫定指針を作成し小児科学会雑誌に掲載した(資料1参照)。今後我が国でもデータを集積し、日本人患者での安全性と効果を確立することが急務であると考えられる。

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。平成20年5月大塚製薬より厚労省に対しエルカルチン<sup>®</sup>錠の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われたところである。

未承認薬に関しては大きな進展のないまま1年が過ぎた。フェニル酪酸ナトリウムはユーサイクリッド社より無償での提供を受け、実施責任者(大浦)が個人輸入の形式で入手・保管し、患者への臨床試験を行っている。その他ニチシノン、システアミン、ベタインについても国内での開発企業が決定しないのが現状である。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

ビオプテン顆粒がBH<sub>4</sub>反応性高フェニルアラニン血症に対して効能追加が承認されたのは大きな成果であった。未承認薬に関して進展は無く、手詰まりの状況が続いている。

#### F. 参考論文

大浦他:テトラヒドロビオプテリン(BH<sub>4</sub>)反応性高フェニルアラニン血症に対する天然型BH<sub>4</sub>製剤塩酸サプロプロテリンの適正使用に関する暫定指針. 日本小児科学会雑誌(2009年)印刷中



## 資料 1

日本小児科学会雑誌 113 巻 (2009 年、印刷中)

日本先天代謝異常学会

### テトラヒドロピオプテリン (BH<sub>4</sub>) 反応性高フェニルアラニン血症に対する 天然型 BH<sub>4</sub> 製剤塩酸サプロプテリンの適正使用に関する暫定指針

日本先天代謝異常学会；BH<sub>4</sub> 反応性高フェニルアラニン血症の診断と治療に関する専門委員会  
仙台市立病院小児科<sup>1)</sup>、大阪市立大学大学院発達小児医学<sup>2)</sup>、千葉県こども病院代謝科<sup>3)</sup>、  
東北大学大学院小児病態学<sup>4)</sup>、女子栄養大学大学院小児栄養学<sup>5)</sup>、東北大学大学院遺伝病学<sup>6)</sup>、  
久留米大学医学部小児科<sup>7)</sup>、名古屋市立大学大学院新生児小児医学分野<sup>8)</sup>、  
国立成育医療センター臨床検査部<sup>9)</sup>、熊本大学大学院小児科学分野<sup>10)</sup>、神戸大学大学院小児科学<sup>11)</sup>

大浦敏博<sup>1)</sup>、新宅治夫<sup>2)</sup>、高柳正樹<sup>3)</sup>、呉 繁夫<sup>4)</sup>、大和田操<sup>5)</sup>、松原洋一<sup>6)</sup>、  
芳野 信<sup>7)</sup>、岡野善行<sup>2)</sup>、伊藤哲哉<sup>8)</sup>、奥山虎之<sup>9)</sup>、中村公俊<sup>10)</sup>、松尾雅文<sup>11)</sup>、  
遠藤文夫<sup>10)</sup>

## 要 旨

日本先天代謝異常学会は BH<sub>4</sub> 反応性高フェニルアラニン血症患者に対する BH<sub>4</sub> の適正使用に関し次の提言を行う。

- 1) 高フェニルアラニン血症の鑑別診断と治療は、専門的知識を要するため、先天代謝異常症の診療に十分な経験を有する小児科医によって行われるべきである。
- 2) 4 歳未満の BH<sub>4</sub> 反応性高フェニルアラニン血症患者に対する塩酸サプロプテリンの使用経験は少なく、安全性が評価されていないので、使用に当たっては十分インフォームドコンセントを得る必要がある。本薬剤を 4 歳未満児へ投与する場合は、その効果と安全性を今後組織的に検討する必要があり、治療開始時には全例本専門委員会へ報告することが望ましい。
- 3) 新生児、乳児に対する使用経験はほとんど無いので、新生児マススクリーニングで発見された新規 BH<sub>4</sub> 反応性高フェニルアラニン血症患者に対しては食事療法で治療を開始する。
- 4) BH<sub>4</sub> 反応性高フェニルアラニン血症患者であっても、塩酸サプロプテリン単独で血中フェニルアラニン濃度を基準値範囲内に下げることが困難な場合には、食事療法と併用するのが原則である。
- 5) BH<sub>4</sub> 治療はフェニルアラニン制限食に対するコンプライアンス、患児の生活環境と QOL、家族の治療参加の限界などを総合的に判断して導入する。BH<sub>4</sub> 反応性の評価には、BH<sub>4</sub> 負荷試験やフェニルアラニン水酸化酵素遺伝子検査など専門性の高い検査結果をもとに判断する必要があるため、経験の少ない医師にあっては専門医の指導の下に行うこと。

資料2:医薬品適応外使用例 (先天代謝異常学会)

主な分類番号等	成分名	医薬品名	現在の主な適応症	適応外使用例	薬理作用	年間規定患者数	備考	順位
内 399 他に分類されない代謝性医薬品。ミトコンドリア機能賦活剤。	塩化レボカルニチン	エルカルチン錠 100/300mg 大塚製薬	プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症におけるカルニチン欠乏の改善。	原発性(二次性)カルニチン欠乏症、その起の二次性カルニチン欠乏症。	組織内カルニチン欠乏の改善。有害な“プロピオン基”からミトコンドリア機能を保護する。	約400名	平成19年4月、厚労省に対して日本小児科学会、先天代謝異常学会より適応拡大の要望書が提出された。平成20年5月大塚製薬より厚労省に対しエルカルチン錠の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。	1位
内 392 その他の解毒剤	塩化トリエンチン	メトライト250カプセル 株式会社ツムラ	ウィルソン病 (D-ペニシラミン)に不耐性である場合) 治療剤。	* D-ペニシラミン不耐性である場合を削除してほしい。ペニシラミンは副作用が多く、欧米ではすでに使用しない傾向にある。	銅に対するキレート作用	約500名 頻度 1/4万人		2位
内 641 その他の抗原虫剤	メトニダゾール	フラジール内服錠 塩野義製薬	トリコモナス症、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症。	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。	腸内細菌叢の殺菌作用	約100名		3位
内 232 その他の消化性潰瘍剤	ボラブレンジンク	プロマックD錠、プロマック顆粒15% セリア新薬工業株式会社	胃潰瘍	亜鉛欠乏症	亜鉛による胃粘膜保護作用。亜鉛欠乏状態の改善	不明		4位
内 325 たんぱくアミノ酸製剤	必須アミノ酸製剤	アミニュー顆粒 味の素ファルマ	慢性腎不全時のアミノ酸補給	尿薬回廊異常症、有機酸血症患児への必須アミノ酸補給	たんぱく同化促進	約100名		5位
内 211 その他の強心剤	エビデカレノン	ノイキノン錠、糖衣錠、カプセル エーザイ株式会社	基礎治療施行中の軽度及び中等度のうっ血性心不全症状。	ミトコンドリア脳筋症	コエンザイムQ10として心機能改善	約100名		6位
内 399 他に分類されない代謝性医薬品。尿素サイクリクル異常常血症薬。	塩化L-アアルギニン L-アアルギニン	アルギU顆粒 味の素株式会社	先天性尿素サイクリクル異常症又はリジン尿性蛋白質不動態における血中アミノ酸濃度の上昇抑制。	ミトコンドリア脳筋症、特に脳卒中を起すサブタイプであるMELASにおける脳卒中発作の治療とその予防。	血中アミノ酸濃度の上昇抑制 尿素回路酵素の賦活化、血管拡張作用	約100名	医師主導型治療が開始された(主任研究者古賀清敏久留米大学教授)。	
注 399 他に分類されない代謝性医薬品。尿素サイクリクル異常常血症薬。	塩化L-アアルギニン	アルギU注 味の素株式会社	先天性尿素サイクリクル異常症又はリジン尿性蛋白質不動態における血中アミノ酸濃度の上昇抑制。	ミトコンドリア脳筋症、特に脳卒中を起すサブタイプであるMELASにおける脳卒中発作の治療とその予防。	血中アミノ酸濃度の上昇抑制 尿素回路酵素の賦活化、血管拡張作用	約100名	医師主導型治療が開始された(主任研究者古賀清敏久留米大学教授)。	

「小児腎臓病専門医の適応外使用医薬品の検討」

研究分担者 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、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. 今年度は保険で査定されて困っているもので、適応取得を望んでいるものについて評議員に意見を聞き検討した。

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 神戸大学医学部 小児科  
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 腎臓科  
幡谷 浩志 都立清瀬小児病院腎内科  
矢田菜穂子 都立清瀬小児病院臨床試験科  
佐古まゆみ 国立成育医療センター 腎臓科

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  
報収集事業への要望で取り上げている。

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）  
ジビリダモール（慢性腎炎に適応無し）  
ワルファリン（慢性腎炎に適応無し）  
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。

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

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. 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。

3. 小児薬物療法根拠情報収集事業候補薬

前回順位を変更した。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、今回は小児薬物療法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、製薬業者と交渉中であったが、良い返事をもらえないため、他の ACEI、ARB を順位としてあげる事を考えている。

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お願いし、日本腎臓学会から提出していただいた。しかし、製薬業者の了解が得られず、別の方法で適応外通知での取得を得るか日本腎臓学会と協議中

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（ヒドロコルチアジド）：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) ディオバン（バルサルタン）： 小児高血圧  
現在製薬会社と交渉中

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

本年度医師会治験促進センターの研究課題として採択され神戸大学小児科飯島一誠先生を主任研究者として医師主導治験を平成20年度より開始した。

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。後述するように査定及び高用量の治験を小児腎臓病学会員としては最も多く望んでいる。製薬業者の高用量治験をするかを相談の上考えたい。

3) ACEI、ARB

腎保護作用、蛋白減少作用

昨年報告書でも述べたが、多くの学会員が望んでいる。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、多くの学会員が望んでいる。特許が切れる可能性があるため、製薬業界からは積極姿勢は認められていない。

#### 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、小児薬物療法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。

今後は何らかの目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る、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. 保険で査定されている医薬品と其中で適応取得を望む医薬品

### A. 研究目的

日本小児腎臓病学会の中で今真に困っているのは保険で査定される医薬品である事から今回は何が査定されているか及び適応取得を望む医薬品を検討した。

### B. 方法

平成19年にメーリングリストを利用して査定されて困っている項目を再調査した。評議員メーリングリストを利用して再調査した。79名中56名から回答を得た。

### C. 結果

保険で査定されているまたは症状詳記を必要とされていると回答したのは、

- 1) ネフローゼ症候群に対する高用量ミゾリビン11名
- 2) ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル(MMF)9名、
- 3) IgA腎症に対するミゾリビン8名
- 4) 紫斑病性腎炎に対するミゾリビン7名
- 5) 全身性エリテマトーデス(SLE)に対するMMF5名であった。
- 6) その他ネフローゼ症候群のアンギナール、慢性糸球体腎炎のベルサンチン、SLEのシクロホスファミドバルス、SLEのアザチオプリン、ダイアニー

ルの退院処方、CKDのACEI、ARBが1名ずつ見られた。

適応取得を望む医薬品としては

ネフローゼ症候群に対する高用量ミゾリビン、ネフローゼ症候群に対するMMF、SLEに対するMMFが多く、もっとも優先して小児の適応取得が必要と回答したのは、ネフローゼ症候群に対する高用量ミゾリビン38名、ネフローゼ症候群に対するMMF12名、SLEに対するMMF3名であった。

### D. 考察

小児ネフローゼ症候群、ループス腎炎で査定され困っている医薬品が多いが、いずれも適応疾病外であり、ミゾリビンに関してはphase1の治験が必要になり、その後高用量の医師主導治験を、MMFは海外での小児適応があるため、医師主導治験を小児で行えると考えた。

### E. 結論

1. 小児薬物療法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法根拠情報収集事業で取り上げてもらうように順位を変更した。

ソルメドロールに関しては日本腎臓学会での要望を出されたが、製薬業界の協力は得られなかったので、さらに日本腎臓学会と協力して適応外通知による適応取得に結びつけていきたい。

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. 昨年の当報告書でも書いたが、慢性腎臓病(CKD)に対してすべてのACEI、ARBは広範に使用されていた。一方これらは高血圧の小児適応さえ取得していない。今まで製薬業界に当たってきたが、現時点では積極的な対応が得られていない。今後小児科学会としてまず小児高血圧への適応取得を要望していただく事を望む。
3. 適応外で保険でも査定される医薬品の中で多くの医師がミゾリビン高用量の頻回再発型ネフローゼ症候群への適応取得を望んでおり、今後の製薬業界と

話し合っていく予定である。

#### 文献

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. 日児会誌 2008; 112: 8-14



「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」

研究分担者 日本小児内分泌学会 有坂 治 獨協医科大学医学部小児科

**研究要旨**

高インスリン血症性低血糖症に対するジアゾキサイドは永らく未承認の薬剤であった。日本小児内分泌学会薬事委員会の要請を受け、さらに未承認薬使用検討会議において検討され、本剤の治験が促進されたこともあり、平成19年3月29日に承認申請を行い、平成20年4月16日、高インスリン血症性低血糖症の効能・効果で承認され、同年6月13日付けで薬価収載された。

小児2型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メトホルミンの臨床研究が終了し、1,500 mgの容量による治療効果が確認された。家族性高コレステロール血症の小児に対する抗コレステロール薬の適応承認をとるために、関連学会との連携を緊密にすることとなった。思春期早発症のより有効な治療のために、実態調査をもとに酢酸リュープロレリンの治療量増量を要望していくこととした。副腎皮質機能低下症の治療薬として、海外で治験が開始されているヒドロコルチゾン徐放剤の国内導入に向けての検討を開始した。

未承認薬ジアゾキサイドの適応承認は、本委員会活動の大きな成果である。

**研究協力者**

横谷 進	国立成育医療センター 第一専門診療部長
雨宮 伸	埼玉医科大学小児科 教授
田中 敏章	田中成長クリニック
田中 弘之	岡山済生会病院小児科 部長
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
長谷川泰延	慶應義塾大学医学部小児科 准教授
松浦 信夫	聖徳大学児童学科 教授

**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国内で早期に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日までに、主に安全性を検討する治験が行われた。なお、当該治験の総括報告書は、シュering・プラウ社より本剤の承認申請資料として独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出され、当局による本剤の承認審査資料とされた。

**2. メトホルミン**

わが国では、学童の糖尿病健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、まだ小児2型糖尿病の治療の歴史も浅いため管理方法も確立されていない。しかし、欧米においてメトホルミンは、成人だけでなく小児においても2型糖尿病薬の第一選択薬として評価されている。

**3. 抗高脂血症薬**

動脈硬化は小児期からすでに始まっていることが明らかになっており、小児の高コレステロール血症、とくに家族性高コレステロール血症（Familial hypercholesterolemia: FH）に対する積極的な診断と

治療が求められてきている。また、Bogalusa Heart Studyにおいて、成人における虚血性心疾患の原因は小児期にあることが示されている。小児のFHに対するスタチン系薬が、わが国においては未承認であるので、日本小児脂質研究会や日本動脈硬化学会と連携してFHの診断治療に関するエビデンスを収集する。

#### 4. バミドロネート

骨形成不全症における骨折を予防する有用性のエビデンスが集積されており、骨形成不全症の唯一の有効な治療薬である。しかし、海外でも本疾患の治療薬として承認されていない。

#### 5. 「酢酸リユプロレン」増量

思春期早発症の治療薬であるLHRHアナログである酢酸リユプロレリンの維持用量は、わが国では30~90  $\mu\text{g}/\text{kg}$ と定められている。しかし、対象年齢が高くなると最大量90  $\mu\text{g}/\text{kg}$ でもゴナドトロピンの抑制が達成できず、骨成熟が進行する例が少なくない。そこで治療量の増量が必要と考えられる。

#### 6. 徐放性ヒドロコチゾン国内導入の検討

ヒドロコチゾン徐放性剤は、先天性副腎過形成症などの副腎疾患の治療薬としてその治療効果が大きい期待される薬剤である。ヒドロコチゾン徐放性剤Chronocort (Phoqus社, UK)の国内導入に向けて、今後、日本小児内分泌学会として臨床治験 (EUでは第2相治験中)を国内製薬会社と協力して計画するなどして本剤を国内で使用できるように対応するかどうかを薬事委員会で検討することとなった。

## 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並行して平成19年3月に承認申請が行われた。その後、治験の総括報告書も独立行政法人医薬品医療機器総合機構に本剤の承認申請資料として提出され、当局による本剤の承認申請の資料とされた。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て、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年の日本小児内分泌学会で発表した。

### 2. メトホルミン

平成15~17年度の厚生労働科学研究費補助金(小児疾患臨床研究事業)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剤のエビデンスの確立に関する研究: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47例がエントリーされて、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を行い、結果が集計された。

### 3. 抗高脂血症薬

小児のFHヘテロのケースは、現在、個々の医師の判断でスタチン系薬の投与が行われているが投与開始年齢はまちまちである。第22回日本小児脂質研究会で討議され、方向性が示された。

### 4. バミドロネート

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バ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。

### 5. 「酢酸リユプロレン」増量

国内外の実態を調査した。国内では本学会評議員へ使用量に関するアンケート調査を行った。

### 6. 徐放性ヒドロコチゾン国内導入の検討

本剤の開発者のRoss教(Professor of Endocrinology & Honorary Consultant Physician, Head of Section Endocrinology & Reproduction, University of Sheffield)を招聘し、講演会で“long-acting hydrocortisone”を開催(平成20年11月14日)して意見交換を行った。

## C. 結果

### 1. ジアゾキサイド

本剤の承認申請後、シェリング・プラウ社は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との面談をはじめ、照会事項を経て、適合性書面調査、GCP実地調査及びGMP適合調査といった医薬品の承認審査に係る一連の当局対応を経て、平成20年4月16日に承認を取得した。



## 2. メトホルミン

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38名(78.9%)が有効と判定された。HbA1c値、空腹時血糖値を指標とした副次評価項目では試験開始前と12及び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。乳酸値の上昇、乳酸アシドーシスなど、重篤な有害事象は認めなかった。

## 3. 抗高脂血症薬

日本小児脂質研究会および日本動脈硬化学会とで協議を進める。

## 5. 「酢酸リユープロレン」増量

米国における推奨量は $300\mu\text{g}/\text{kg}$ でありアジアのコンセンサス会議でも $100\mu\text{g}/\text{kg}$ の初期量が推奨されていた。国内のアンケート調査の結果、 $90\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上を必要とする思春期早発症の症例は約30例と推定された。

## 6. 徐放性ハイドロコチゾン国内導入の検討

薬理的には副腎疾患の治療薬として極めて有用であると考えられた。しかし、国内への導入については、多くの困難な問題もあることが明らかとなった。

## D. 考案

### 1. ジアゾキサイド

平成20年4月16付に販売名「アログリセムカプセル25mg」として承認され、同年6月13日付けにて薬価収載された。

### 2. メトホルミン

今後、小児薬物療法検討会会議にて検討される見込みである。なお、現在、成人の最大投与量 $2,000\text{mg}$ の治験が進行しており、その承認作業が先行する模様である。

### 3. 抗高脂血症薬

実態調査を行い、治療ガイドラインの策定を進める。

### 4. バミドロネート

海外でも承認されていない段階で、国内での承認は不可能である。従って、個々の症例において症状詳記を行って、保険審査を認めてもらっている現状である。

### 5. 「酢酸リユープロレン」増量

$180\mu\text{g}/\text{kg}$ までの増量が可能になるように、医薬品再評価提案書を提出することとした。

## 6. 徐放性ハイドロコチゾン国内導入の検討

引き続き国内への導入について検討する。

## E. 結論

平成20年4月16付に販売名「アログリセムカプセル25mg」として承認され、同年6月13日付けにて薬価収載された。本薬品の適応承認は、小児内分泌学会薬事委員会(田中敏章前委員長)活動の、最近数年来の大きな成果である。

## 付記; アンケートに関して

### 1. 小児医薬品に関する学会員の情報の共有の方法について

メールによる理事・評議員・会員への連絡、日本小児内分泌学会ホームページ、年4回発行のClinical Pediatric Endocrinology(日本小児内分泌学会雑誌)である。

### 2. コンパッシュネートユース薬剤(個人輸入の薬剤)なし

### 3. 日本小児内分泌学会が作成したガイドライン一覧およびそこに記載のある適応外使用医薬品

1) 税所純敬, 他. 新生児マスキングで発見された先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症)の診断の手引き(1999年改訂), 日本小児科学会雑誌 103: 695-697, 1999.

2) 楠田聡, 他. 新生児マスキングで発見された先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症)の治療指針(1999年改訂), 日本小児科学会雑誌 103: 698-701, 1999.

3) 日本小児内分泌学会マスキング委員会, 薬事委員会. パークロレイト放出試験の説明書. 日本小児内分泌学会会員へ配布, 2004. 11.

4) 楠田聡, 他. 日本小児内分泌学会報告 新生児マスキングで発見された先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症)の治療指針(1999年改訂)の追加項目経口維持療法における酢酸コルチゾンの使用について, 日本小児科学会雑誌 109: 431-432, 2000.