

2009 年 9 月 25 日

厚生労働大臣 長妻 昭 殿

日本小児神経学会

理事長 大澤真木子

薬事委員会委員長 大塚頌子

「セルシン®シロップ 0.1%」の薬価引き上げに関する要望

「セルシン®シロップ」は、1967年に販売開始されたジアゼパムを有効成分とするベンゾジアゼピン系のマイナートランクライザーであり、有効性・安全性が広く認知され、長年使用し続けられております。しかしながら、古い薬であり、度重なる改定によって薬価が低く抑えられており、製薬企業においては製造原価に比し不採算となってしまうという事態に立ち至っているそうです。私達は、そのような理由で「セルシン®シロップ」の供給が中止されることを大変危惧しております。

「セルシン®」の適応症として認められている「効能・効果」のなかで、小児神経疾患で最も頻用されるのは、脳脊髄疾患による筋緊張・疼痛の軽減であります。同一の「効能・効果」が承認されている「セルシン®」には、「セルシン®シロップ」以外に錠剤、散剤があります。上記の症状は脳性麻痺などの心身障害の強い患者でよく認められますが、小児や重度心身障害児（者）では錠剤の内服は困難です。特に経口投与が困難な患者、例えば、重度心身障害児（者）等で胃瘻や経鼻チューブから薬の投与を行っている場合には、散剤は水にほとんど溶けないためシロップ剤が必要不可欠です。さらに、シロップ剤では、症状の程度に応じて適宜投与量を加減することが可能な点、シロップ剤は散剤より吸収が速く効果の発現が速やかである点も、日常診療上重要な長所であります。一方ジアゼパムを含有する製剤として他に坐剤と注射液がありますが、これらには上記の「効能・効果」は認められていません。さらに「セルシン®」の「効能・効果」のなかには麻酔前投薬が認められていますが、この目的で使用可能な薬のなかでシロップ剤は「セルシン®シロップ」が唯一であります。以上の理由により、「セルシン®シロップ」の必要性は極めて高いものと考えます。

このように医療上の必要性が高く、且つ代替性のない本製品が採算性の問題のために販売中止に至った場合には、医療現場において大きな混乱を招くと思われまます。

つきましては、「セルシン®シロップ」に対し、製薬企業が継続して供給できるためのご高配を賜りますようお願い申し上げます。

平成 21 年 2 月 3 日

厚生労働大臣 舩添 要一 殿
厚生労働省医薬食品局 高井 康行 局長 殿
厚生労働省医薬食品局審査管理課 中垣 俊郎 課長 殿

日本小児神経学会理事長 大澤 真木子
日本小児精神神経学会理事長 星加 明德
日本小児心身医学会理事長 田中 英高

注意欠陥/多動性障害治療薬の成人以降の処方継続に関する要望

厚生労働省におかれましては、注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の治療薬であるコンサータ錠の一昨年末の承認と、それに続きアトモキセチン塩酸塩の迅速な審査と早期承認に向けて、格別なご配慮をいただきましたことを大変感謝いたしております。今回はこれらの薬剤の成人以降の処方継続に関し、さらにご配慮を賜りたく重ねてお願い申し上げます。

従来、AD/HD は思春期までの障害であり、その後は軽快すると考えられてきました。しかし、現在ではAD/HDの障害は成人以降も継続しうることが広く認識されています。私達日本小児神経学会、日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会の三学会は、AD/HDの早期診断・早期治療に取り組み、患者が18歳になるまでに、自分自身の行動特性を理解し行動をコントロールできるようになり、薬物療法を終了できることを目標に治療プログラムを実践しております。しかし、スムーズに薬物療法を終了できないことがあるのも事実です。18歳という年齢は、生活環境が激変し、これまで障害克服のために協力してきたご家族や周囲の理解者のもとを離れ、学生、社会人として新たに歩み始めるという時期であり、新しい環境に順応できるか否かを細心の注意をもって観察すべき時期にあたります。このような重要な時期に一律に薬物療法を中止せざるを得ないことは、障害の克服に対する大きなリスクとなり、当人にとっても、また我々医師にとっても到底受け入れられません。また、小児期に一旦薬物治療を終了出来た場合でも、その後生活環境の激変のなかで症状が再燃することもあります。その場合にも我が国では適切な薬物療法が行えないことは大きな問題であります。小児期からAD/HDの診療にあたっている私達の臨床現場でも、18歳以降の患者に対して適切な薬物治療が行えないことが、現在大きな問題になっております。

一方、欧米などの諸外国では成人以降のAD/HD患者に対する薬物療法の必要性が認識されており、コンサータ錠、アトモキセチン塩酸塩を含めて複数のAD/HD治療薬が小児、成人を問わず処方可能になっております。ご承知のようにアトモキセチン塩酸塩はその薬理学的特徴により、またコンサータ錠は放出制御型除放剤であることにより、ともに薬物乱用の危険が少ない製剤であります。私達三学会は我が国におきましても、一日も早く18歳以上の成人患者にもこれらのAD/HD治療薬が処方可能になりますよう、厚生労働省のご高配をお願い申し上げます。

「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や未承認薬や適応外医薬品の適応拡大を目指して3年間の活動を行った。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。また、医療技術の保険収載について、G-CSF自己注射を内科系学会社会保険連合を通じて診療報酬改訂のための提案書に反映した。

共同研究者（50音順）

浅見 恵子	新潟県立がんセンター	小児科
荒木夕宇子	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	筑波大学医学群	小児外科
菊地 陽	埼玉県立小児医療センター	
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

A. 研究目的

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

えうるデータが存在しなかった。

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. 適応外薬・未承認薬問題

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変更した。さらに、厚生労働省の新プロジェクト「医療上の必要性が高い医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」に基づいて対応した。

2. 保険未記載の医療技術

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)の枠組みの中で検討する事とした。

3. 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. 適応外使用問題の解決

厚生労働省の新プロジェクト「医療上の必要性が高い医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」によって招集された有識者会議に対しては、米英独仏の承認が前提になるため、以下の薬剤について要望書を提出した。

- (1) 急性リンパ性白血病に対するエルウィナーゼ
- (2) 深在性真菌感染症に対するフルコナゾール懸濁液
- (3) 大量MTX療法時の副作用に対するグルカルピターゼ
- (4) 神経芽腫に対する13-cis レチノイン酸
- (5) 24月齢未満の免疫不全に対するパリビズマブ
- (6) 悪性リンパ腫に対するイホスファミド
- (7) 小児脳腫瘍に対するテモゾロミド
- (8) 血小板無力症に対するエプタコグ α

2. 保険未記載の医療技術

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。再度調査を実施し、2010年度診療報酬改訂のための提案書に含めた。

3. 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 治験の実施および公知申請を通し、神経芽腫の診断用薬剤として、I123MIBG製剤の適応拡大が実現した。
- ② 新しい作用機序を持つ制吐剤アプレピタントの小児治験が開始された。
- ③ 抗悪性腫瘍剤クロファラビンの治験準備を進め、平成22年の治験開始予定となった。
- ④ 抗悪性腫瘍剤エルウィナ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」の最終解析を終了し、総括報告書を取りまとめた。

(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実施し、第I相試験部分の用量設定を終了した。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、テモゾロミド、経口エトポシド、ピノレルピンを含む併用療法の臨床試験を開始した。これらは、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い難い状況であり、厚生労働省の新プロジェクト「医療上の必要性が高い医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」等の行政事業を利用し、今後も問題を図っていく。

E. 研究発表

1. Kikuchi A, Makimoto A, et al. A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome. I Int J Hematol 2009;90:492-500.
2. Kimura T, Makimoto A, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Investigation of Irinotecan hydrochloride in Pediatric Patients with Recurrent or Progressive Solid Tumors. Int J Clin Pharmacol 2009 [submitted].
3. 牧本 敦、青年急性リンパ性白血病に対して小児用レジメンを適用すべきか？：臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス、神田善伸（編）、文光堂、2009
4. 牧本 敦、小児がん、がん化学療法・分子標的治療 update、西條長宏、西尾和人（編）、中外医学社、2009
5. 牧本 敦、小児がん、新臨床腫瘍学、日本臨床腫瘍学会（編）、南江堂、2009

「重症心身障害児（者）における気管支喘息適正診療の確立」

研究分担者 日本小児アレルギー学会 宇理須厚雄 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院 小児科

研究要旨

重症心身障害児（者）気管支喘息患者は吸入手技上吸入ステロイド薬の使用に困難な点があったが、ブデソニド吸入用懸濁液が薬価収載されている現在、この薬剤が使用できることが望ましいと考えられる。しかし、この薬剤は6歳以上の気管支喘息患児には保険適応がないため、オフラベル使用となっている。

重症心身障害児（者）は種々の併存疾患のために喘鳴を来すことが多いため、気管支喘息の診断は困難であるのが現状である。

このため、重症心身障害児（者）では、ブデソニド吸入用懸濁液が適切に使用されないおそれもある。本研究では、まず、重症心身障害児（者）の気管支喘息の診断基準を確立することを目標に開始された。その後、重症心身障害児（者）の気管支喘息の特徴を明らかにし、重症心身障害児（者）の気管支喘息治療指針を作成することを目指している。

以上の作業の結果、ブデソニド吸入用懸濁液の6歳以上の保険適応拡大の妥当性と適正使用指針を科学的に確立することができると期待している。欧米の中には6歳以上にも適応がある国が多く、本邦でも年齢拡大されることが妥当と考えられる。

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
栗原 和幸	神奈川県立こども医療センター アレルギー科
海老澤元宏	国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
勝沼 俊雄	東京慈恵医科大学 小児科
近藤 直実	岐阜大学大学院医学研究科 小児病態学
西間 三馨	国立病院機構福岡病院
森川 昭廣	北関東アレルギー研究所
西牟田敏之	国立病院機構下志津病院
河野 陽一	千葉大学大学院医学研究科 小児病態学
岡田 邦之	埼玉医科大学 小児科
佐藤 一樹	国立病院機構下志津病院 小児科
本荘 哲	国立病院機構福岡病院 小児科
藤澤 隆夫	国立病院機構三重病院 小児科
細木 興亜	国立病院機構三重病院 小児科

A. 研究目的

重症心身障害児（者）の気管支喘息に対して吸入ステロイド薬による治療を行う際、吸入手技上適した形状の薬剤がないため、効率のよい治療ができなかった。ブデソニド吸入用懸濁液（商品名パルミコート吸入液）（0.25mg、0.5mg）が2006年9月に薬価収載され、重症心身障害児（者）の気管支喘息治療に適しているもので、大きな期待が寄せられた。

ところが、添付文書の適応年齢が6ヵ月以上5歳未満の乳幼児となっており、6歳以上の患児ではオフラベル使用となることが判明した。

全国の重症心身障害児（者）は、約40,000人前後と推測され、そのうち施設入所者は約30%、在宅約70%の割合となっており、今後も増加していく可能性が高いとされている。（小児内科 vol.40, No.10, 2008）しかし、重症心身障害児（者）の気管支喘息患者の頻度は不明である。

重症心身障害児（者）は喘鳴を呈する合併症をもつ

ていることが多いため、気管支喘息の診断が困難なことが多い。また、肺機能検査、気道過敏性試験などの検査が実施できない症例が多く、診断のために実施できる検査に限りがある。

以上から、個々の医師の裁量で診断・治療がなされているのが現状である。

次の点を目的に研究を進めた。

1. 現在の重症心身障害児（者）における気管支喘息の診療（診断・治療）実態の把握。
2. 重症心身障害児（者）の気管支喘息の診断基準と治療指針の作成。
3. 日本小児アレルギー学会から発刊が予定されている日本小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2011に反映させる。
4. 欧米でのブデソニド吸入用懸濁液の適応年齢を調査する。

B. 研究方法

1. 重症心身障害児（者）における気管支喘息の診療（診断・治療）実態の把握のためのアンケート調査票を作成。
2. 重症心身障害児（者）の気管支喘息の診断基準と治療指針の原案を作成する。
3. 欧米でのブデソニド吸入用懸濁液の適応年齢を調査する。

C. 研究結果

1. 重症心身障害児（者）における気管支喘息の診療（診断・治療）実態の把握のためのアンケート調査票を作成；
表1のアンケート表を作成した。
2. 重症心身障害児（者）の気管支喘息の診断基準と治療指針の原案の作成；
表2の原案を作成した。
3. 欧米でのブデソニド吸入用懸濁液の適応年齢の調査；
アメリカ：12ヶ月～8歳の小児
カナダ：3ヶ月～12歳の小児、成人
イギリス：3ヶ月～成人
スウェーデン：6ヶ月以上の小児と成人

ドイツ：6ヶ月以上の乳幼児～12歳未満の小児、12歳以上の青年又は成人

フランス：小児

イタリア：3ヶ月～12歳、成人～高齢者（備考：12歳以上は成人と推測される）

D. 考察

重症心身障害児（者）の気管支喘息患者の頻度は不明であるが、数%は存在すると予想される。

これまで、重症心身障害児（者）気管支喘息患者は吸入手技上吸入ステロイド薬の使用に困難な点があったが、ブデソニド吸入用懸濁液が薬価収載されている現在、この薬剤が使用できることが望ましいと考えられる。しかし、この薬剤は6歳以上の気管支喘息患児には保険適応がないため、オフラベル使用となっている。

重症心身障害児（者）は種々の併存疾患のために喘鳴を来すことが多いため、気管支喘息の診断は困難であるのが現状である。このため、重症心身障害児（者）では気管支喘息診断が困難であり、ブデソニド吸入用懸濁液が適切に使用されないおそれもある。

本研究では、まず、重症心身障害児（者）の気管支喘息の診断基準を確立することを目標としている。その後、重症心身障害児（者）の気管支喘息の特徴を明らかにし、重症心身障害児（者）の気管支喘息治療指針を作成する。以上の作業の結果、ブデソニド吸入用懸濁液の6歳以上の保険適応拡大の妥当性と適正使用指針を科学的に確立することができる。

欧米の中には6歳以上の小児や成人にも適応がある国が多く、本邦でも適応年齢の拡大がなされることが妥当と考えられる。

E. 結論

重症心身障害児（者）気管支喘息患者の治療法として吸入手技上適していると考えられるブデソニド吸入用懸濁液の保険適応の年齢拡大のためには、適正使用指針を作成することが必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) 岩田力;1歳未満の気管支喘息に対するオノンドライシロップ 10%(プランルカスト水和物)製造販売後調査結果 レトロスペクティブ調査、小児科臨床 62,987-1000,2009

学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 重症心身障害児（者）気管支喘息診療ガイドライン（案）

I. はじめに

重症心身障害児（者）は、基礎疾患の多様性や合併症・続発症などによりその病態が一様ではなく、気管支喘息の診断は極めて困難である。多くの重症心身障害児（者）は、健常人であれば単独で鑑別疾患とすべき多くの疾患を合併症として有していることが多く、病態を複雑にしている。そのため、その診断は下記に述べるような症状や所見に基づき臨床的に行い、その治療を施行することにより症状が軽減していることを適宜確認する必要があると考えられる。

II. 診断

喘鳴や呼吸困難は可逆性があり、長期的な観察では増悪と軽快を繰り返す。

症状として、呼気性時に有意の喘鳴や、浅呼吸・多呼吸、鼻翼呼吸などの努力呼吸を認めることもある。

気管支拡張剤の吸入にてその症状の改善を認めることが多く、医師や看護師、理学療法士などの聴診所見やSpO₂の改善を確認できる。

診断の補助となる検査所見

好酸球数、IgE、特異的IgE抗体の証明

III. 合併症

誤嚥・分泌物貯留、胸郭運動障害（拘束性換気障害、中枢性低換気）。

1. 上気道狭窄

鼻咽頭、上顎低形成、鼻腔狭窄、口腔咽頭、アデノイド・扁桃肥大、
口蓋および括約筋の提緊張、舌根沈下、下顎後退、喉頭、喉頭狭窄、喉頭軟化症
過剰な分泌物貯留、胃食道逆流症による炎症（逆流性喉頭炎）、喉頭ジストニア
声門下狭窄または肉芽

2. 気管・気管支病変

気管チューブ・カニユーレによる損傷病変、気管潰瘍、気管内肉芽、気管狭窄、気管軟化症、気管腕頭動脈瘤、
食道気管瘻、気管内出血、
気管粘膜（炎症性病変、機械的損傷）からの出血、気管内肉芽からの出血
気管腕頭動脈瘤からの出血、鼻出血・口腔出血の流れ込み、狭窄病変
気管・気管支軟化症、気管・気管支狭窄、気管内肉芽、気管粘膜架橋、変形
彎曲・狭窄・軟化症、炎症性病変、気管・気管支炎；粘膜充血、浮腫、内腔狭窄、
痰貯留塞栓、壊死性気管支炎、誤嚥による気管・気管支内異物、腫瘍性病変

表2. 重症心身障害児の気管支喘息治療に関するアンケート調査(案)

設問1. 全般的な喘息診断/治療についてお聞きします

重症心身障害児の治療に際し、吸入療法を実施している患者様は何人いらっしゃいますか？

(吸入療法：ネブライザーまたは吸入ステロイド/吸入の気管支拡張剤の使用等)

- ・ はい _____人
- ・ いいえ

その中で、小児（15歳未満）の気管支喘息を合併する重症心身障害児はいらっしゃいますか？

いらっしゃる場合、患者数をお教え下さい。(入院、外来含む)

- ・ はい _____人
- ・ いいえ

気管支喘息と診断されたのはどちらの先生ですか？

- ・ ご自身
- ・ 自病院の他先生
- ・ 他施設の先生
- ・ その他 (_____)

上記質問で「ご自身で診断」とお答えされた先生にお聞きします。

喘息の診断は何を基準に判断されましたか？(複数回答可)

- ・ 喘息の臨床症状：ゼーゼー、ヒューヒューなど
- ・ $\beta 2$ 刺激薬に対する反応性、可逆性
- ・ 気道炎症を示す成績：鼻汁中や喀痰中の好酸球など
- ・ 気道過敏性試験：メサコリン刺激、運動負荷試験など
- ・ IgE：血清総IgE、特異的IgEなどの測定
- ・ その他 (_____)

現在、喘息の診療(投薬含)はどちらの先生がされていますか？

- ・ ご自身
- ・ 自病院の他先生
- ・ 他施設の先生
- ・ その他 (_____)

設問2. 喘息の治療薬についてお聞きします

喘息治療で使用している薬剤の処方割合を教えてください(後発品を含む)

(複数回答可) (写真必要)

- ① () % 短時間 $\beta 2$ 刺激薬 (メプチン・ベネトリン)
- ② () % ロイコトリエン受容体拮抗薬 (オノン・シングレア・キプレス)
- ③ () % DSCG (インターール)
- ④ () % テオフィリン除放製剤
- ⑤ () % 長時間 $\beta 2$ 刺激薬 (ホクナリンテープなど)

- ⑥ () % 吸入ステロイド エアー製剤 例：フルタイドエアー、キュバル、オルベスコ
- ⑦ () % 吸入ステロイド ドライパウダー製剤
例：パルミコートタービュヘイラー、フルタイドディスクス、フルタイドロタディスク
- ⑧ () % 吸入ステロイド+長時間 β 2刺激薬配合剤 例：アドエア
- ⑨ () % 吸入ステロイド ネブライザー製剤 例：パルミコート吸入液
- ⑩ () % その他 ()

吸入ステロイド（エアー製剤）をご使用の際、スパーサーを使用されている割合を教えてください。
() %

設問3. 喘息のコントロール状態についてお聞きします

喘息治療中の患児のうち、以下項目に該当する患児の割合について、当てはまるものを選択して下さい

- ① 喘息の症状で、夜眠れない児
 いない 数人いる 半分くらい ほとんど 全員
- ② 吸入の気管支拡張薬（ β 2刺激薬）の使用回数が月1回以上の児
 いない 数人いる 半分くらい ほとんど 全員
- ③ 月1回くらい発作を起こしている児
 いない 数人いる 半分くらい ほとんど 全員
- ④ 運動すると咳き込む児
 いない 数人いる 半分くらい ほとんど 全員
- ⑤ 喘息の発作で緊急受診を繰り返している児
 いない 数人いる 半分くらい ほとんど 全員
- ⑥ 喘息の発作で入院を繰り返している児
 いない 数人いる 半分くらい ほとんど 全員

設問4. 喘息治療に対するお考えについてお聞きします。

重症心身障害児の喘息治療において不安やお困りになるに思うことがあれば、以下項目にYes・Noでお答え下さい。

- ① 喘息の診断が難しい（例：GERDを合併した患児の診断など）
Yes No
- ② 気管支喘息治療薬の種類、適応が分からない
Yes No
- ③ 自分で服薬できない児が多い
Yes No
- ④ 自分で服薬できるが、実際は上手に服薬できていない児が多い
Yes No
- ⑤ 吸入ステロイドなどの吸入製剤を使用する際、介助が必要な児が半数以上いる
Yes No
- ⑥ 吸入指導・服薬指導が困難な児が多い
Yes No

「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 仙台市立病院，東北大学小児病態学分野

研究要旨

日本先天代謝異常学会薬事委員会を中心に、新たに「医療上の必要性が高い未承認薬および適応拡大が望まれている医薬品」の検討を行い、エルカルチン、Buphenyl、Cystagon、Cystadane、Orfadin、Zavesca、Ammonul、Carbaglu、アミュー顆粒の9医薬品をリストアップした。ビオプテン顆粒に関しては「BH₄反応性高 Phe 血症の診断と治療に関する専門委員会」を組織し、その適正使用、診断・治療、予後調査の体制の確立を図った。

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

本学会薬事委員会を中心に検討した結果、以下の9医薬品をリストアップした（表1）。

1. エルカルチン（塩化レボカルニチン）

① 効能・効果

現在の適応症はプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症におけるレボカルニチン欠乏の改善のみである。新規対象疾患として一次性（原発性）カルニチン欠乏症をはじめその他の二次性カルニチン欠乏症（有機酸・脂肪酸代謝異常症、バルプロ酸使用症例、透析患者など）に対する適応拡大が必要である。

② 医療上の必要性

一次性カルニチン欠乏症はカルニチン投与が唯一の治療法である。その他の二次性カルニチン欠乏症ではカルニチンのみが治療薬ではないが、急性期治療にはカルニチンの静脈内投与が有効であり、慢性期にもカルニチン経口投与により蓄積した毒性代謝産物の排泄、ミトコンドリア機能の回復が期待できる。

今後タンDEMマススクリーニングの普及に伴い、多くの有機酸・脂肪酸代謝異常症が早期発見され、対象患者数が増加することが予想される。適応拡大は急務であると考ええる。

A. 研究目的

先天代謝異常症領域における「医療上の必要性が高い未承認薬および適応拡大が望まれている医薬品」に関して学会としての要望を取りまとめるために薬事委員会を中心に活動した。また、平成20年7月に適応拡大が認められたビオプテン顆粒について、適正使用、診断と治療、長期予後調査の体制作りを目指す活動を行った。

B. 方法

本学会薬事委員を中心にメール、理事会にて意見交換を行い、対象医薬品をリストアップした。また、ビオプテン顆粒に関しては本学会内に「BH₄反応性高 Phe 血症の診断と治療に関する専門委員会」を組織し検討した。

C. 結果

I. 医療上の必要性が高い未承認薬及び適応拡大が望まれる医薬品

③ 学会の取り組み

先天代謝異常学会としては、平成11年2月1日付の厚生省開発振興課長・審査管理課長通知の適用対象であると考えている。平成18年12月本学会より大塚製薬社長に本剤の効能・効果又は用法・用量等の承認事項一部変更承認申請の検討を依頼する要望書を提出。平成19年4月本学会および日本小児科学会より厚生労働省に適応拡大の要望書提出。平成20年5月大塚製薬より厚生労働省に対し、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ている。

2. Buphenyl (Sodium Phenylbutylate)

① 効能・効果

尿素サイクル異常症患者における血中アンモニア濃度の低下作用。

② 医療上の必要性

フェニル酪酸ナトリウムの投与により、患者では尿素サイクル以外の窒素排泄系を利用してアンモニアを処理することが可能となる。食事療法と本剤を併用することで高アンモニア血症発作を軽減、蛋白摂取量を増加できると期待されている。

③ 学会の取り組み

先天代謝異常学会では平成17年10月に本剤の国内使用に関する要望書を厚生労働省に提出した。平成18年1月第7回未承認薬問題検討会議で検討され「欧米臨床データおよび国内使用症例データ等を基に早期に承認申請が行われるべき。審査期間中に国内治験データ等が収集されるべき」と答申された。

現在、日本人6例を対象とした安全性試験、投与量の検討が先天代謝異常学会薬事委員会で行われている。

3. Cystagon (Cysteamine bitartrate)

① 効能・効果

シスチン蓄積症患者にシステアミンを投与することにより蓄積したシスチンは体外に排泄され、臨床症状の改善が期待される。

② 医療上の必要性

シスチン蓄積症患者にシステアミンを投与すると、蓄積したシスチンと結合し、ライソゾーム外に転送され、さらに体外に排泄され臨床症状が改善する。2歳前より開始すれば腎障害の予防も可能とされ、本症の治療への有用性は高く、治療上不可欠な薬剤である。

③ 学会の取り組み

平成19年3月先天代謝異常学会より厚生労働省に対して本剤の国内使用に関する要望書を提出した。平成19年4月第12回未承認薬使用問題検討委員会で討議され、早期に国内開発が開始されるべきと答申された。開発企業を募集中である。

4. Cystadane (Betaine anhydrous)

① 効能・効果

ホモシスチン尿症患者で高値となる有害な血中ホモシステインを低下させる作用。ホモシスチン尿症の重大な合併症である知能障害、水晶体脱臼、血栓症、骨格系の異常などを防止する。

② 医療上の必要性

ホモシスチン尿症は早期治療が有効であり、1977年に開始された新生児マススクリーニングの対象疾患となっている。年間1~2名の患者が発見され、低メチオニン食事療法が開始されている。食事療法は生涯続ける必要があるが、厳格に守ることは困難である。ベタインは食事療法に併用することで血中ホモシステインを低下させる作用があり、ホモシスチン尿症の合併症を予防でき、治療上有用である。

③ 学会の取り組み

平成19年3月先天代謝異常学会より厚生労働省に対して本剤の国内使用に関する要望書を提出した。平成19年4月第12回未承認薬使用問題検討委員会で討議され、早期に国内開発が開始されるべきと答申された。開発企業を募集中である。

5. Orfadin (nitisidon)

① 効能・効果

チロジン血症1型患者に投与することにより毒性の強いフマリルアセト酢酸、サクシニルアセトンの生成が抑制され、臨床症状が改善する。

② 医療上の必要性

ニチシノンは毒性の強いフマリルアセト酢酸などの生合成を抑制、チロシン血症1型の症状を劇的に改善する。早期治療により肝移植を回避できるという報告もあり、第一選択の非常に有効な治療法である。

③ 学会の取り組み

平成18年1月先天代謝異常学会より厚生労働省に対して本剤の国内使用に関する要望書を提出した。同年4月第8回未承認薬使用問題検討会議で討議され、欧米での臨床試験データを持って承認申請を認め、承認後は長期にわたる製造販売後調査などで可能な限り国内情報を収集することが望ましいと答申された。

6. Zavesca (Miglustat)

① 効能・効果

小児例から成人例のNiemann-Pick (ニーマン・ピック) 病C型の進行性神経症状。酵素補充療法が有効ではないまたは継続出来ない成人の Gaucher (ゴーシェ) 病1型患者。

② 医療上の必要性

Niemann-Pick 病C型は進行性の稀少神経難病で、これまで全く治療法がない中で、進行性の神経症状に対する初めての新しい治療薬として期待できる。

Gaucher 病の中樞神経症状には効果があるという報告はなく、Gaucher 病1型で、酵素補充療法の継続が困難または酵素補充療法で効果が不十分な例に対する新しい治療薬として期待できる。

③ 学会の取り組み

Niemann-Pick 病C型患者数例について、安全性・有効性を確認する。承認後も安全性・有効性を引き続き追求する予定である。

7. Ammonul (Sodium Benzoate and Sodium Phenylacetate)

① 効能・効果

尿素サイクル異常症患者の高アンモニア血症急性発作時におけるアンモニア低下作用。

② 医療上の必要性

本剤投与により尿素サイクル以外の窒素排泄系を利用してアンモニアを処理することが可能となる。急性発作時には塩酸アルギニン静注や高カロリー輸液さらには透析療法と併用することで血中アンモニアを急速に低下させ神経学的後遺症を軽減することが期待される。

③ 学会の取り組み

日本では一部の施設で安息香酸ナトリウム注射液が院内調剤として製造され、保護者の同意のもと使用されている現状がある。学会として実態調査を行なう予定である。

8. Carbaglu (Carglumic acid)

① 効能・効果

N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症におけるアンモニア低下作用。

② 医療上の必要性

N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症では尿素サイクルの活性化に必要なN-アセチルグルタミン酸が合成されないため、新生児期より重篤な高アンモニア血症で発症する。他の治療法ではアンモニアのコントロールが困難であるが、本剤が極めて有効であるとされる。

③ 学会の取り組み

学会として患者数把握等の実態調査を行なう予定である。

9. アミュー顆粒

① 効能・効果

低蛋白食事療法中の患者への必須アミノ酸補給。

② 医療上の必要性

尿素サイクル異常症や有機酸血症の患者の治療としてタンパク制限が行われる。自然タンパクよりも必須アミノ酸のほうが、同じ窒素負荷で効率的にタンパク合成に関与できる。自然タンパクだけでは食事療法が困難なときにこの製剤を使用すると、良好な治療効果が得られる。

③ 学会の取り組み

現在なし。

II. BH₄反応性高フェニルアラニン血症の診断とフォローアップ体制

平成 20 年 7 月ビオプテン顆粒の BH₄ 反応性高フェニルアラニン (Phe) 血症への効能追加が承認された。これを受けて本学会内に「BH₄ 反応性高 Phe 血症の診断と治療に関する専門委員会」を組織し、BH₄ 反応性高 Phe 血症患者に対する BH₄ の適正使用に関する提言を行った。

さらに塩酸サプロプテリン 20mg/kg/日の用量、分 2 で 1 週間の連続投与試験を行い、前値の 30% 以上低下することで反応性と診断する暫定案を提案した。BH₄ 反応性の診断に使用するビオプテン顆粒に関しては、本学会を通して無料で主治医に提供することとした。主治医は学会ホームページ (<http://square.umin.ac.jp/JSIMD/>) より申請が可能である。委員会では負荷試験の適否審査、BH₄ の供給、負荷試験後の検体の測定、結果の解釈、反応性の診断、治療についてのアドバイスも行なう。

さらに本学会総会に併せて「BH₄ 専門委員会報告会」を開催し、反応性の症例にビオプテン顆粒を使用している施設より症例報告をしてもらうこととした。第 1 回は H21 年 11 月 7 日、京王プラザホテルで開催された。今後も委員会では BH₄ 使用例の長期予後調査を少なくとも 10 年間継続する予定である。

III. その他の活動

① ビタミン B₁₂ 反応型メチルマロン酸血症患者様へ「ドセラン錠®500 μg」を投与している主治医の先

生方への注意喚起を行なった。

② 保険収載されたライソゾーム病 5 疾患の遺伝病学的検査および遺伝カウンセリングの実施に関するガイドラインを作成した。

D. 考案

昨年同様、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引き続きユース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。

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 BH₄ 反応性高 Phe 血症に対して効能追加が承認された。その成果を受けて、BH₄ 反応性高 Phe 血症に対するビオプテン顆粒の適正使用に関する提言や反応性診断のための暫定的診断基準を発表した。さらに診断用ビオプテン顆粒の提供および検体の測定、結果の判定まで一貫して専門委員会で行うこととした。今後総会に併せて報告会を開催すると伴に本邦でのデータを集積し、日本人患者での長期予後と安全性について解析してゆく。

E. 結論

未承認薬に関しては 6 月に行なわれた意見募集を受けて、新たな展開が期待される。BH₄ 反応性高 Phe 血症に対してビオプテン顆粒が効能追加された。それを受けて学会主導で反応性の診断と治療、さらには長期フォローアップを行なうこととなった。

F. 参考論文

- 1) 大浦敏博、他:テトラヒドロビオプテリン (BH₄) 反応性高フェニルアラニン血症に対する天然型 BH₄ 製剤塩酸サプロプテリンの適正使用に関する暫定指針. 日本小児科学会雑誌 113 巻 3 号 649-653 (2009 年).

- 2) 奥山虎之、他：保険収載されたライソゾーム病
5 疾患の遺伝病的検査および遺伝カウンセリングの実施に関するガイドライン. 日本小児科学会雑誌 113 巻4号、789 (2009年)
- 3) 大浦敏博、他：ビタミンB₁₂反応型メチルマロン酸血症患者様へ「ドセラン錠[®]500μg」を投与している先生方への注意喚起. 日本小児科学会雑誌 113 巻4号、789 (2009年)
- 4) 大浦敏博、他：テトラヒドロビオプテリン (BH₄)
反応性高フェニルアラニン血症診断のための
BH₄供給について. 日本小児科学会雑誌 113 巻
11号、1758 (2009年)

G. 研究発表

大浦敏博：「BH₄ 反応性高フェニルアラニン血症診断・治療ガイドライン」の解説. BH₄ 専門委員会報告会、2009年11月7日、京王プラザホテル、東京.

表1: 未承認薬・適応外薬の要望リスト

要望番号(優先順位)	成分名	販売名	会社名	効能/効果 (追加効力/下線)	用法/用量 (追加用法/下線)	欧米4か国の承認状況	文献/学会発表等のエビデンスに基づく 安全性/有効性の評価(概要)	医療上の必要とされる基準への 該当性(概要)
1	塩化レボカルニチン	エルカルチン錠	大塚製薬	プロピオン酸血症・メチルマロン酸血症、一次生カルニチン欠乏症およびその他の二次生カルニチン欠乏症	錠剤のみ、液剤に注射液も必要。 経口: 30-60mg/kg/日、重症例に対しては150mg/kg/日まで増量。 静注: 最大50mg/kg/回を4-6時間ごと投与。	米: 承認 英: 承認 独: 承認 仏: 承認	米国では1985年に錠剤、1986年に液剤、1992年に注射液が承認され、一次生・二次生カルニチン欠乏症の治療に用いられている。すでに効果および安全性に関するデータが蓄積されている。小児科教科書にも標準的治療として記載されている。	一次生カルニチン欠乏症は早期に急性増悪状態に陥る重篤な疾患で、早期発見およびカルニチン大量療法が今後の改善に必須である。また二次生カルニチン欠乏症においてもカルニチン投与により蓄積代謝物の排泄・シトコソリア機能の回復が期待される。本剤が欧米での標準的治療に位置づけられている。
2	Sodium Phenylbutyrate	Buphenyl (米国) Ammonaps (EU)	Ucyclyd Pharma (米国) Swedish Ophan (EU)	尿素サイクル異常症患者における血中アンモニア濃度の低下作用	20kg未満: 450-600mg/kg/日 20kg以上: 9.9-13.0g/m ² /日	米: 承認 英: 承認 独: 承認 仏: 承認	米国では1996年、EUでは1999年に承認され、欧米では10年以上の使用経験がある。すでに効果および安全性に関するデータが蓄積されている。小児科教科書にも標準的治療として記載されている。	尿素サイクル異常症の頻度は6000人に一人とされ、死亡することも稀ではない、重篤な疾患である。本剤が欧米での標準的治療に位置づけられている。
3	Cysteamine bitartrate	Cystagon	Mylan (米国) Ophan Europe (EU)	シスチノーシス患者組織中で蓄積したシスチンを体外に排泄する。	12歳未満: 1.3g/m ² /日 12歳以上、体重50kg以上: 2g/日	米: 承認 英: 承認 独: 承認 仏: 承認	米国では1994年、EUでは1997年にシスチノーシス患者に対する治療薬として承認された。欧米では10年以上の使用経験があり、小児期早期からの治療開始は腎不全を予防できることも明らかとなった。小児科教科書にも標準的治療として記載されている。	シスチノーシスは全身の臓器にシスチンが蓄積し、生後6ヶ月頃より腎臓細管障害、発育遅延が見られるようになり、10歳頃より腎不全が進行、透析、腎移植が必要となる重篤な疾患である。本剤が欧米での標準的治療に位置づけられている。
4	Betaine anhydrous	Cystadane	Rare Dis Therap (米国) Ophan Europe (EU)	ホモシチン尿症患者におけるホモシチン低下作用	6歳未満: 100mg/kg/日 6歳以上: 6g/日	米: 承認 英: 承認 独: 承認 仏: 承認	米国では1996年、EUでは2007年に承認され、米国では10年以上の使用経験がある。血管系の合併症予防に有効であり、小児科教科書にも記載されている。	ホモシチン尿症は尿道拡張障害、血酸症、骨格異常を引き起こす重篤な疾患である。早期治療により発症予防が可能であり、新生児スクリーニング対象疾患となっている。ベタインは食事療法と併せて標準的治療に位置づけられている。
5	Nitisinen	Orfadin	Swedish Ophan	チロン血症I型の治療薬	1-2mg/kg/日	米: 承認 英: 承認 独: 承認 仏: 承認	米国では2002年、EUでは2005年に承認された。欧米では90年代に国際オープン試験が開行され、その効果・安全性が確かめられている。小児科教科書にも記載されている。	チロン血症I型では有害なアマリアーゼ蓄積により進行性の肝障害を引き起こされ、乳児期に肝不全に至り、肝臓合併する。本剤投与により肝機能の改善、肝臓の発生予防が期待され、欧米での標準的治療に位置づけられている。
6	Miglustat	Zavesca	Actelion Pharmaceuticals	ゴーシェ病I型、ニーマンピック病C型	ゴーシェ病I型: 300mg/日 ニーマンピック病C型: 600mg/日	米: 承認 (ニーマンピック病未承認) 英: 承認 独: 承認 仏: 承認	ゴーシェ病I型では2002年EUで、2003年米国で承認。ニーマンピック病では2009年EUで承認された。基質の合成を低下させることでリソソーム内の蓄積物質を除去する新しい治療薬で、中枢神経系への効果も期待されている。	ゴーシェ病I型では糖素補充療法が利用できない場合の代替療法としての位置づけである。ニーマンピック病C型も進行性の神経症状を呈し、数年の経過で寝たきりとなる重篤な疾患である。本剤ではミグlustat療法は有効な治療法ではなく、早期の承認が求められている。
7	Sodium Benzoate + Sodium Phenylacetate	Ammonul	Ucyclyd Pharma (米国)	尿素サイクル異常症患者における急性発作時の血中アンモニア濃度の低下作用	0.25mg/kgもしくは35.5g/m ² を90分から6時間点滴静注。維持量は同量を24時間使用。	米: 承認 英: 承認 独: 承認 仏: 承認	米国では2005年に承認されたが、それ以前に20年以上に亘るオープン試験が行われ、急性高アンモニア血症に対する治療法として効果・安全性が確かめられている。教科書にも記載されている。	尿素サイクル異常症の頻度は6000人に一人とされ、死亡することも稀ではない、重篤な疾患である。特感受感などを特徴的に引き起こされる急性発作発症性である。本剤が欧米での標準的治療に位置づけられている。
8	Carbglutric acid	Carbaglu	Ophan Europe	N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症の治療薬	100-250mg/kg/日	米: 承認 英: 承認 独: 承認 仏: 承認	EUで2003年承認された。N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症は尿素サイクル異常症の中でも稀な疾患であるが、本剤の使用により予後が大幅に改善した。	本剤は尿素サイクル異常症の中でも最も重篤な疾患である。多くの場合新生児期に発症し、早期に死亡する。他の治療法ではコントロールが難しく本剤は標準的治療に位置づけられている。
9	アミノ酸製剤	必須アミノ酸製剤	味の素ファルマ	慢性腎不全時のアミノ酸補給。食事療法中の尿素サイクル異常症、有難血球症患者へのアミノ酸補給。	~0.7g/kg/日	米: 承認 英: 承認 独: 承認 仏: 承認	低たんぱく食事療法が必要な患者では自然蛋白よりも必須アミノ酸を使用した方が、同じ窒素負荷で効率がたまた同化で関与できる。尿素サイクル異常症、有難血球症治療の一環として必須アミノ酸投与の必要と教科書にも記載されている。	尿素サイクル異常症、有難血球症は乳児期早期に高アンモニア血症、代謝性アシドーシスといった重篤な症状に発症する。治療の中心は代謝物除去と低たんぱく食事療法であるが必須アミノ酸製剤を併用することで、アンモニアのエントロールの改善が期待される。欧米でも標準的治療として記載されている。

「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

（東京都立小児総合医療センター 平成22年3月1日より）

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を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. 「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見 募集について」に未承認薬、適応外使用の医薬品を再度精査し、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

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	
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

C. 結果

1. 小児医薬品に関する情報の各分科会での共有の方法：

年3回発行の日本小児腎臓病学会雑誌、日本小児腎臓病学会HP、学会会員向け広報メーリングリスト、学会評議員メーリングリスト

2. 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特になかった。

3. 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/>

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について検討した。

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。

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)
 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。

4. 小児薬物療法根拠情報収集事業候補薬

厚労省の「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集」についての要望提出時、評議員にアンケート調査し、順位を変更した。ソルメドロールは日本腎臓病学会からも適応外通知の要望書を提出されており、教科書レベルであり、学会からの要望も強いいため順位を上げた。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、欧米でも適応取得されていないため適応要望からは除いた。ARB は腎機能障害時にも薬用量に変更が不要なため、今回は順位を上げた。昨年はリシノプリルを優先したが、製薬業者からは良い返事をもらえない事やエナラプリルに細粒が後発品で有ることから順位を変更した。

- 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)。散剤あるいは細粒も希望
- 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
成人での認可も必要だが、日本腎臓学会からも厚労省へ適応外通知の要望を提出。しかし、製薬業者の了解は得られていない。
- 3) デイオバン (バルサルタン)： 小児高血圧
ACEI、ARB 合わせて唯一製薬業者が動いてくれて、

厚生労働省に小児腎臓病学会と一緒に打診した。ACEI、ARB 全体の実態調査とガイドラインを作成する方向が必要である。

- 4) レニベース、エナラート (エナラプリル)：
小児高血圧
後発品メーカー (共和薬品工業) が細粒を有している。
- 5) 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。結果が出しだい適応外通知の予定
- 6) リシノプリル： 高血圧 (小児の適応取得)
IgA 腎症ガイドラインに掲載されているが、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かった。
- 7) ブレジニン (ミゾリピン)： 頻回再発型ネフローゼ症候群
- 8) 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
- 9) ニューロタン (ロサルタン)： 小児高血圧

5. 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てきた。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。また細粒や散薬がない。現在メーカー主導の治験を行う事を検討している。

今回小児内分泌学会とともにアンケート調査を行い、現在試薬などで適応外使用されている患者数は両学会計 家族性 152、その他の低リン血症 39 (全