

体の20%)うち小児腎臓病学会 家族性28、その他32(全体の53%)で小児腎臓病学会では家族性以外の使用が多かった。

6. 医師主導治験希望薬

- 1) リツキシマブ：小児難治性ネフローゼ症候群
昨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) ミゾリピン：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。高用量使用のため、保険で査定され、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。製薬業者が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
昨年の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が、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。
- 5) セルセプト
全身性エリテマトーデス

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、根拠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、現在有識者会議などで検討中との事とその成果に期待したい。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。

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、ソルメドロール、ディオバン、セルセプトに関して有識者会議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ため、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ピ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。

F. 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 112; 8-14, 2008

表

未承認薬・適応外薬の要望(総括表)

小児腎臓病学会

要望番号(優先順位)	成分名	販売名	会社名	効能・効果 (追加部分に下線)	用法・用量 (追加部分に下線)	欧米4か国の承認等状況	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)	医療上の必要性に係る基準への該当性(概要)
1	シクロホスファミド	エンドキサン	塩野義製薬	小児ネフローゼ症候群 多発性骨髄腫、悪性リンパ腫(ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫)、乳癌、急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍(神経芽腫、網膜芽腫)、骨腫瘍など	2~3 mg/kg標準体重/日、8~12週間投与 通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として1日100~200mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	米: ○ 英: 不明 独: ○ 仏: 不明 散剤あるいは顆粒、シロップなど剤型追加を希望	シクロホスファミドは、小児微小変化型ネフローゼ症候群の治療上必要不可欠の治療薬であり、その投与量、投与期間、副作用、安全性に関して、既に十分に世界的なコンセンサスが得られている。教科書、コクランレビューなどで免疫抑制薬として第一選択薬	1. 適応疾病の重篤性 小児微小変化型ネフローゼ症候群の多く(35~40%)は頻回に再発するため、再発時の基本的治療薬であるステロイドの長期大量投与による副作用が重大な問題である。 2. 医療上の有用性 再発を減らしてステロイドの重篤な副作用を未然に回避し、患者のQOLを高めるために実地臨床上必要不可欠な治療薬である。
2	メチルプレドニゾン	ソル・メドロール、デカコート、ソル・メルコート、ブリードール、	ファイザー 沢井製薬 富士工業 エール薬品	小児ネフローゼ症候群 急性循環不全(出血性ショック、感染性ショック)、腎臓移植に伴う免疫反応の抑制、受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者、気管支喘息、悪性腫瘍	プレドニゾン使用(2mg/kg)で効果が無いネフローゼ症候群に対してメチルプレドニゾンとして1日30mg/kg(最大量1g)の使用する。症状によって追加投与を行う。 通常、メチルプレドニゾンとして1回125~2000mgを緩徐に静注又は点滴静注。適宜追加投与するなど。	米: ○ 英: 不明 独: 不明 仏: 不明	メチルプレドニゾンパルス療法については、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文国際機関で評価された総説、国際的に標準とされる教科書、国際的な診療ガイドライン、国内の教科書、国内のガイドラインが存在している。症例数が少ない事、効果を見るのに5年以上かかる事、すでに海外では古い時期に認可されている事より、高いエビデンスの論文は少ない。	1. 適応疾病の重篤性 ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群は発症後10年で30%が末期腎不全に至り、その最終腎生検では果状分節性糸球体硬化を示す。果状分節性糸球体硬化症はわが国では小児腎不全の原因疾患の約20%を占め、後天性腎疾患の中では最多である。治療効果がないと腎不全になる疾病であり、腎不全に対して透析や移植療法があるが、著しく患者に負担がかかり、死亡例も見られ重篤である。 2. 医療上の有用性 低アルブミン血症状態が続くと在宅治療は困難で長期入院が必要となる。さらに感染症、血栓症による死亡も起こりうる。腎不全になれば長期間におよぶ透析、または腎移植を行う必要がある。腎不全になればたとえ生存しても様々な合併症が問題となる。よって、腎不全への進行を阻止できることは有用である。

3	バルサタン	ダイオキシベンゼン	ノバルティスファーマ	6-16歳の小児高血圧症 高血圧症	1日1回、1.3 mg/kg(最大40 mg)で開始し、1.3 ~2.7 mg/kg(最大40~160 mg)投与する。 通常、成人にはバルサルタンとして40~80mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160mgまで増量できる	米：○ 英：× 独：不明 仏：不明 散剤あるいは顆粒、シロップなど剤型追加を希望	Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidenceで評価した場合、エビデンスレベルIbで推奨度分類はA(行うよう強く勧められる)になる	1. 適応疾病の重篤性 高血圧は、急性期にはけいれんや意識障害を引き起こし、高血圧性脳症や白質脳症を引き起こすことがあり、緊急に治療が必要である。長期的には、高血圧は心不全などの心血管系疾患や腎不全に至る疾患である。 2. 医療上の有用性 アメリカでは近年小児高血圧に対する臨床試験が相次いで行われ、バルサルタンほかの降圧剤の小児薬用量が設定された。日本では降圧剤はまだ1剤も小児薬用量が設定されていない。
4	マレイン酸エナラプリル	レニペプシン エナラプリルト細粒1%	万有製薬 共和薬品 工業	小児高血圧症 本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧 下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療を投与しても十分な効果が認められない場合(軽慢性心不全(軽症~中等症)	小児:0.08-0.58mg/kg/day(最大投与量1日20mg)を1日1回経口投与する 通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5~10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	米：○ 英：不明 独：不明 仏：不明 散剤あるいは顆粒、シロップなど剤型追加を希望	Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidenceで評価した場合、エビデンスレベルIbで推奨度分類はA(行うよう強く勧められる)になる	1. 適応疾病の重篤性 高血圧は、急性期にはけいれんや意識障害を引き起こし、高血圧性脳症や白質脳症を引き起こすことがあり、緊急に治療が必要である。長期的には、高血圧は心不全などの心血管系疾患や腎不全に至る疾患である。 2. 医療上の有用性 アメリカでは近年小児高血圧に対する臨床試験が相次いで行われ、エナラプリルほかの降圧剤の小児薬用量が設定された。日本では降圧剤はまだ1剤も小児薬用量が設定されていない。

5	ミコフエ ノール酸 モフエチ ル	セルセブ ト	中外製薬	小児腎移植 腎移植後の難治 性拒絶反応の治 療(既存の治療薬 が無効又は副作 用等のため投与 できず、難治性拒 絶反応と診断され た場合) ○下記の臓器移 植における拒絶反 応の抑制腎移植、 心移植、肝移植、 肺移植、脾移植	600mg/m ² 1日2 回投与(最大一日 量2g) 通常、成人に対し エナブラリルマレ イン酸塩として5~ 10mgを1日1回経 口投与する。 なお、年齢、症状 により適宜増減す る。	米: ○ 英: ○ 独: ○ 仏: ○	腎移植における有用性については、成人 では多くの検討がされており、短期的な拒 絶反応の抑制、長期予後の改善に効果が 認められている。国内外で腎移植後の標 準的な免疫抑制療法として60~90%の症 例に使用されている。小児においても、海 外では標準治療薬として位置づけられて いる。小児領域の大規模研究は多くない が、複数の臨床試験において、従来の標 準薬であるアザチオプリンに比して、長期 予後の有意な改善効果、拒絶反応の抑制 効果、耐用性が示されている。小児ではコ ルチコステロイドによる成長障害があるが、 セルセブトの強力な免疫抑制効果を利用 して、コルチコステロイドの投与中止を行な うことにより、有意に成長を改善したことが 報告されている。さらに、Pharmacokinetics の検討では、600mgbidのセルセブト投与 において、成人とほぼ同等の血中濃度と 臨床成績が報告されている。	1. 適応疾病の重篤性 腎移植は小児腎不全に対する最終治療 であり、移植腎機能低下および廃絶は、生 命に重大な影響を及ぼす可能性が高い。 2. 医療上の有用性 わが国の小児腎移植でも90%以上の症例 に適応外使用され、その有効性が報告さ れており、早急に用法・用量を適正化すべ き状況にある。
6	中性リン 酸製剤	試験あり いはビジ クリアを使 用	ビジクリア (ゼリア新 薬工業)、 米国で Neutra- phosとし て販売	低リン血症性くる病	厚生労働省での未承認薬使用問題検討会議を受けて、開発企業を募集してす るため省略 ↑下表の医薬品については、未承認薬使用問題検討会議で早期開発が望ましい等の検討結果を得たもので、国内で 開発を行う企業等が未だないものです。下表の医薬品について、開発を検討する企業等は、厚生労働省医薬食品局審 査管理課又は医政局研究開発振興課までご相談ください。↓ 医薬品名 対象疾病 システアミン: シスチノーシス(シスチン蓄積症) ベタイン: ホモシスチン尿症 経口リン酸塩製剤: 原発性低リン血症性クル病	厚生労働省での未承認薬使用問題検討会議を受けて、開発企業を募集してす るため省略 ↑下表の医薬品については、未承認薬使用問題検討会議で早期開発が望ましい等の検討結果を得たもので、国内で 開発を行う企業等が未だないものです。下表の医薬品について、開発を検討する企業等は、厚生労働省医薬食品局審 査管理課又は医政局研究開発振興課までご相談ください。↓	厚生労働省での未承認薬使用問題検討会議を受けて、開発企業を募集してす るため省略 ↑下表の医薬品については、未承認薬使用問題検討会議で早期開発が望ましい等の検討結果を得たもので、国内で 開発を行う企業等が未だないものです。下表の医薬品について、開発を検討する企業等は、厚生労働省医薬食品局審 査管理課又は医政局研究開発振興課までご相談ください。↓	

7	システアミン	試験薬	米国、EU で Cystagon として販 売	システチノーシス	厚生労働省での未承認薬使用問題検討会議を受けて、開発企業を募集している医薬品としてすでに取り上げられているため省略 「下表の医薬品については、未承認薬使用問題検討会議で早期開発が望ましい等の検討結果を得たもので、国内で開発を行う企業等が未だないものです。下表の医薬品について、開発を検討する企業等は、厚生労働省医薬食品局審査管理課又は医政局研究開発振興課までご相談ください。」 医薬品名 対象疾病 システアミン：システチノーシス(システチン蓄積症) ベタイン：ホモシステチン尿症 経ロリン酸塩製剤：原発性低リン血症性クル病			
8	リシノプリル	ロンゲス ゼストリル	塩野義製 薬 アストラゼ ネガ	6-16歳の小児高 血圧症 高血圧症	6歳以上の小児に、1日1回0.07mg/kgから経口投与開始し、最大0.4mg/kg 20mg/日まで経口投与する。 通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	米：○ 英：不明 独：不明 仏：不明 散剤あるいは顆粒、シロップなど剤型追加を希望	Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidenceで評価した場合、エビデンスレベル I bで推奨度分類はA(行うよう強く勧められる)になる	1. 適心疾病の重篤性 高血圧は、急性期にはけいれんや意識障害を引き起こし、高血圧性脳症や白質脳症を要する。長期的には、高血圧は心不全などの心血管系疾患や腎不全に至る疾患である。 2. 医療上の有用性 アメリカでは近年小児高血圧に対する臨床試験が相次いで行われ、バルサルタンほかの降圧剤の小児薬用量が設定された。日本では降圧剤はまだ1剤も小児薬用量が設定されていない。

「小児内分泌疾患の適応外医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

前年度に続き平成 21 年度は、未承認・適応外医薬品の適応認可に向けての活動を行った。新たに低リン血症性くる病に対する中性リン酸塩製剤が候補に加わった。また、米国からの抗甲状腺薬の副作用報告に対する対応を行った。

1) 医薬品再評価（保険既収載医薬品用）のための 12 品目（パミドロネート、酢酸リユープロレリンキット、酢酸リユープロレリン注射、塩酸メトホルミン、ボグリボース、アカルボース、グリメピリド、メチラポン、酢酸オクレオチド、酢酸メテノロン、塩酸 L-アルギニン、ヒドロクロロチアジド）の提案書を提出（日本小児科学会・薬事委員、内保連）した（平成 21 年 3 月 30 日）。

2) 本邦未承認（海外承認）の医薬品として 4 品目（塩酸メトホルミン、酢酸リユープロレリン増量、グリメピリド、メトピロン）を、「医療上の必要性が高い未承認（海外承認）の医薬品又は適応の開発の要望に関する厚労省意見募集」に応募した（平成 21 年 8 月 17 日）。日本内分泌学会とも情報交換した。

3) 低リン血症性くる病の治療薬としての中性リン酸塩の承認に向けて、患者実態調査の実施、臨床治験実施など、学会として活動することとなった。

4) チラーゲン散とチラーゲン S 散の誤投与の問題に対応し、製薬会社への働きかけにより、薬剤名の一部変更を行うことができた。

5) 抗甲状腺剤であるプロピオチオウラシルによる米国での重篤肝障害発生の報告を受け、関連学会と連携し、本問題に迅速に対応した。

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
長谷川奉延	慶應義塾大学医学部 小児科教授
松浦 信夫	聖徳大学 児童学科教授

検討した。

1. 中性リン酸塩

低リン血症性くる病の治療は活性型ビタミン D とリン酸塩製剤の経口投与が現時点で標準治療とされている。しかしながら、経口リン酸塩製剤は、米国では市販されているが、我が国では承認されていない。

2. 塩酸メトホルミン

わが国では肥満小児の増加に伴って小児期発症の 2 型糖尿病が増加している。小児・思春期 2 型糖尿病地の 80% は肥満を有しており体重増加は避けなければならない。メトホルミンはインスリン感受性を促進し、またインスリン分泌を刺激しないために食欲増加や体重増加がみられない特色がある。又、低血糖が無

A. 研究目的

日本小児内分泌学会薬事委員会として、現在未承認・適応外医薬品をカテゴリー別に分類して内容を

く軽い消化器症状以外重篤な副作用はなく安全な医薬品である。よって小児の2型糖尿病の治療に有用な薬剤である。

3. 抗高脂血症薬

動脈硬化は小児期から始まっており、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) のヘテロ型および多因子性高コレステロールに対する薬物治療が求められてきている。米国小児科学会は、2008年に脂質異常症のガイドラインを改定(前回1998年)し、2-10歳で積極的にLDL-コレステロールのスクリーニングを行い、食餌療法で効果がない場合にスタチン薬の投与開始年齢を10歳から8歳へ引き下げた。小児のFHに対するスタチン系薬はわが国では未承認であるので、承認に向けて、日本小児脂質研究会や日本動脈硬化学会と連携して、FHの治療に関するエビデンスを収集する。

4. パミドロネート

骨形成不全の唯一の有効な治療薬であり、その有効性は証明されており、本邦で承認が強く望まれる。

5. 酢酸リュープロレリン増量

思春期早発症の治療薬であるLHRHアナログである酢酸リュープロレリンの維持用量は、わが国では30~90 μ g/kgと定められているが、対象年齢が高くなると最大量90 μ g/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。そこで増量が必要と考えられる。

6. ヒドロコルチゾン徐放製剤

ヒドロコルチゾン徐放性剤は、先天性副腎過形成症などの副腎疾患の治療薬としての治療効果が大きいと期待されるが、現在本邦では使用できない。

7. その他

メチラポン(メトピロン)：クッシング症候群におけるグルココルチコイド過剰に対する内科的治療適応を要望していく。現在、下垂体ACTH分泌機能検査用試薬としてのみ承認。

酢酸オクレオチド(サンドスタチン注射液)：ジアゾキサイド無効の高インスリン血症の治療薬として適応拡大を要望していく。現在、消化管ホルモン産生腫瘍、先端巨大症・下垂体性巨人症のみに適応。

B. 研究方法

1. 中性リン酸塩

腸内視鏡検査の前処置(腸内容物の排除)用として、中性リン酸塩(ビジクリア錠、ゼリア新薬工業、2007年発売)を、低リン血症性くる病の治療薬として承認してもらうための活動を開始した。厚生省医薬食品局・審査管理課に経口リン酸塩製剤の認可要望書を提出し(平成21年10月)、薬事委員会が中心となり日本小児内分泌学会として評議員への患者実態アンケート1次調査を実施した(平成21年11月)。

2. 塩酸メトホルミン

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薬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、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。

4. パミドロネート

保険適応外のアレディア注が査定されるとの相談が、日本小児科学会の薬事委員会HPへ寄せられていることもあり、その問題の打開策を検討している。

5. 酢酸リュープロレリン増量

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。

C. 結果

1. 中性リン酸塩

アンケートを回収中である。

2. 塩酸メトホルミン

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

第22回日本小児脂質研究会(平成20年12月5日)で討議され、小児でのスタチン系薬投与の必要性が確認された。

4. パミドロネート

海外(英米独仏のいずれも)でも承認されていないため国内での承認は難しい。

5. 酢酸リユープロレン増量

治療量の増量が必要と考えられる。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。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. ヒドロコルチゾン徐放製剤

ヒドロコルチゾン徐放性剤であるクロノコート Chronocort (Phoqus 社, UK) の国内導入に向けて、医師主導型臨床治験(EUでは第2相治験中)を行えるかどうかなどを平成20年から検討を始めた。

D. 考案

1. 中性リン酸塩

アンケート実態調査を早期に集計し、ゼリア工業との臨床治験を早期に開始したい。

2. 塩酸メトホルミン

米国(ロシア、ウクライナ、ベラルーシ、ポーランドも参加)、ヨーロッパ諸国、カナダで臨床試験が実施され、承認されている。今後、有識者会議(小児薬物療法検討会会議が組織改変された)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 $2,250\text{mg}$ の治験が終了し、その承認が平成21年末には得られる見込みとの情報を得ている。

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も協議し実態調査を行い、治療ガイドラインの策定について検討する。

4. パミドロネート

現在、個々の症例において症状詳記を行うことに

より、保険審査を認めてもらっている現状である。本邦での治療例に対しての調査を行い、その有効性をエビデンスとして集積することが必要である。

厚生労働省科学補助金(難治性疾患克服研究事業)「非致死性骨形成不全症の実態把握と治療指針」が受理されたことを受け、既存の治療指針(骨形成不全症の治療ガイドライン、日本小児科学会2006)を改定し、月1回のビスフォスフォネート治療や顎骨壊死で代表される副作用についても詳細に触れた「非致死性骨形成不全症治療指針」を作成する予定である。これに関連して骨形成不全症の実態調査を行う。

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した(平成21年3月30日)。さらに、「医療上の必要性が高い未承認(海外承認)の医薬品又は適応の開発の要望に関する厚労省意見募集」に応募した(平成21年8月17日)。

6. ヒドロコルチゾン徐放製剤

多くの困難な問題もあることが明らかになり現在中断している。引き続き国内への導入の可能性について検討する。

E. 結論

1. 医薬品再評価(保険既収載医薬品用)のための12品目:(パミドロネート、酢酸リユープロレリンキット、酢酸リユープロレリン注射、塩酸メトホルミン、ボグリボース、アカルボース、グリメピリド、メチラポン、酢酸オクレオチド、酢酸メテノロン、塩酸L-アルギニン、ヒドロクロロチアジド)の提案書を提出(日本小児科学会・薬事委員、内保連)した(平成21年3月30日)。

2. 本邦未承認(海外承認)の医薬品:塩酸メトホルミン、酢酸リユープロレリン増量、グリメピリド、メトピロンの4剤を、「医療上の必要性が高い未承認(海外承認)の医薬品又は適応の開発の要望に関する厚労省意見募集」に応募した(平成21年8月17日)。また、日本内分泌学会とも情報交換し、共通する医薬品は2学会が連名で申請を行った。

その他

副作用報告などへの対応

1. チラーヂン散とチラーヂンS散の誤投与

両商品名の類似性により、チラーヂンS（レボサイロキシン）を処方したつもりでチラーヂン散（乾燥甲状腺末）が誤投与され、過剰投与にいたった事例が報告されたために、日本甲状腺学会とも連携し、製薬会社に危険防止のための対応を求めた。その結果、チラーヂンS散の呼称を「チラーヂンS散0.01%」に変更された（平成21年10月1日より）。

2. 抗甲状腺剤プロピオチオウラシル(PTU)による重篤肝障害発生の問題

米国で小児バセドウ病へのPTU使用による重篤肝障害（死亡例・肝移植例）の発生が発表（N Engl J Med 4月9日号、2009）され、米国小児内分泌学会（LWPES）もalertを発したことを受け、薬事委員会で至急対応を検討した。会員メール配信と学会ホームページにてこの緊急情報を伝えるとともに、製薬会社と協力して国内でのPTUによる肝障害発生の実態調査を開始し、その結果の一部を第43回日本小児内分泌学会（宇都宮市10月、2009）で発表した。

F. 報告

1) 田中敏章、内木康博、堀川玲子、佐藤真理. 低身長思春期発来児に対する蛋白同化ホルモン・性腺抑制療法の有効性. 第43回日本小児内分泌学会、宇都宮市、10月、2009

2) 原田正平、有阪 治、横谷 進、他. 日本小児内分泌学会薬事委員会、日本甲状腺学会小児甲状腺疾患委員会. 抗甲状腺薬による小児期バセドウ病の重篤肝障害に関する日米対応の違いについて. 第43回日本小児内分泌学会、宇都宮市、10月、2009

3) 日本小児内分泌学会 薬事委員会. 経口エストラジオール製剤（ジュリナ錠0.5 mg）の適切な使用のために. 日本小児内分泌学会会員向けHP掲載2009

「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」

研究分担者 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。2008年度および2009年度はアンケート成績に基づきプライオリティリストの更新を行った。厚生労働省医政局研究開発振興課・医薬食品局審査管理課より「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」について依頼があり、社会保険委員会と共同で必要書類を添付して要望した。

新型も含めてインフルエンザに対する既存の抗インフルエンザ薬であるオセルタミビルやザナミビルだけでなく、新規薬剤を早急に臨床の場に導入することが重要と考え、吸入タイプの長時間作用型抗インフルエンザウイルス薬であるラニナミビルと、注射用抗インフルエンザウイルス薬であるペラミビルについて、早期承認を求めた要望書を提出する準備を進めている。

研究協力者

青木 知信 福岡市立こども病院
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 小児科学講座
尾崎 隆男 江南厚生病院 こども医療センター
大日方 薫 順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院
加藤 伴親 豊川市民病院 小児科
菊田 英明 東栄病院 小児科
新庄 正宜 慶応義塾大学医学部 小児科学教室
三田村敬子 (財)ライフ・エクステンション
研究所附属永寿総合病院 小児科
森 雅亮 横浜市立大学附属市民総合
医療センター 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、提出したプライオリティリストの更新を行った。

「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、社会保険委員会と共同で必要書類を添付して要望した。

C. 研究成績

厚生労働省「小児薬物療法根拠収集事業」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

○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）。

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) 表（添付文書）にある平成 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。

以上は昨年・一昨年と同様である。

2) それ以後のコンパッションネートユース医薬品があれば記載

多剤耐性緑膿菌(Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*) 感染症に対して国内で市販されていて有効と考えられる抗菌薬がないため、成人領域においてはコリスチン(静注用 colistimethate sodium) が個人輸入され使用されている。実態調査は行われていない。小児領域におけるコリスチン使用の実態調査も行われていない。

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2007を公表しており、現在改訂作業中である。

「日常診療に役立つ小児感染症マニュアル2003-2004」を、2007年に「日常診療に役立つ小児感染症マニュアル2007」と改訂した。

適応外使用医薬品としては、平成19年度には、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)を挙げた。これらのうちTAZ/PIPCは、1:4製剤から1:8製剤に変更されて呼吸器感染症(肺炎)の適応症を取得している。

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 本年度以前に小児薬物療法根拠情報収集事業でリストアップした薬剤では、注射用シプロキサ

ンは小児薬物療法検討会議で取り上げられている。バルトレックスは小児水痘に対する用法・用量は適応が認められているが、単純疱疹・帯状疱疹に対しては適応がない。引き続き検討を行う。オゼックスは2008年10月に小児用製剤を厚生労働省に申請し、2009年10月に製造承認がおり2009年12月に薬価が設定された。クラビットについては、前述の要望書を提出したが小児への適応拡大については依然検討中である。ザイボックス、ブイフェンドについては、メーカー側は小児への適応拡大を全く考慮しておらず、協力を得ることができない。

- ② 2009年6月18日付けで、「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」について厚生労働省医政局研究開発振興課・医薬食品局審査管理課より依頼があり、ポリコナゾールの小児深在性真菌感染症への適応、リネゾリドの小児MRSA感染症への適応、バラシクロビルの小児ヘルペスウイルス感染症への適応、皮下注用ガンマグロブリン、腸チフスワクチンならびに髄膜炎菌ワクチンの小児への適応につき社会保険委員会と共同で必要書類を添付して要望した(添付文書1-6)。

5. 未承認薬検討委員会への対応が望まれる小児医薬品

多剤耐性緑膿菌(Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*) 感染症に対するコリスチン(静注用 colistimethate sodium)について、今後は小児科領域においても検討が必要になる。

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高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。

8. その他

新型も含めてインフルエンザに対する既存の抗インフルエンザ薬であるオセルタミビルやザナミビル

だけでなく、新規薬剤を早急に臨床の場に導入することが重要と考え、吸入タイプの長時間作用型抗インフルエンザウイルス薬であるラニナミビルと、注射用抗インフルエンザウイルス薬であるペラミビルについて、早期承認を求めた要望書を提出する準備を進めている。要望書の案を添付した(添付文書 7 および 8)。

D. 考案

以上の研究成績より、今後小児感染症学会としてはプライオリティリストをさらにしほり検討を加えていく必要があると思われる。薬事委員会において対象薬剤を検討し海外の使用状況などを調査し平成 22 年度に継続していく。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。

(添付文書1)

ポリコナゾール(ブイフェンド：ファイザー株式会社)

◎効能・効果

- (1) 侵襲性アスペルギルス症
- (2) 好中球が減少していない患者におけるカンジダ症
- (3) フルコナゾール耐性の重症侵襲性カンジダ感染症 (C. krusei を含む)
- (4) Scedosporium 属および Fusarium 属による重症真菌感染症

ポリコナゾールは主として、進行性かつ生命を脅かす可能性のある感染症に罹患している患者に投与する。

◎用法・用量

小児における使用：2～12歳未満の小児に推奨される維持用量は以下の通りである。小児における経口懸濁剤と錠剤の生物学的同等性試験は実施されていない。小児では胃-腸通過時間が限られていることを考慮すると、小児における錠剤の吸収率は大人と違う可能性がある。従って、小児には経口懸濁剤を使用することが望ましい。青少年（年齢12～16歳）には、成人の用法・用量を用いること。

◎ 欧米4か国の承認等状況

米国：未承認、英国：承認、ドイツ：承認、フランス：承認

◎ 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）

有効性に関する評価

小児のみを対象にして、深在性真菌症に対するポリコナゾールの有効性を検証した臨床試験はごく限られているものの、単施設で十数例程度を対象とした検討や、後方視的コホート研究も含めると、アスペルギルス症をはじめ糸状菌感染症に対するポリコナゾールの有効性を報告した論文が数編ある（小児と成人の双方を対象にした報告も多数ある）。小児感染症関連の総説や、小児科の教科書、またガイドラインなどで、多くの場合ポリコナゾールは単独もしくはアムホテリシン製剤と並列でアスペルギルス症をはじめとする糸状菌感染症治療の第一選択薬として位置づけられている。以上より、ポリコナゾールは年齢を問わず小児全体で、糸状菌感染症に対する治療の軸として位置づけるだけの有効性が確立されていると考えられる。用量については、最近の報告では成人より高用量が投与されている。これを反映してか、引用した米国の2つの教科書と欧州の添付文書ではそれぞれ異なる用法用量が記載されている。本邦においては、小児を対象とした大規模なポピュレーション薬物動態解析に基づいて設定された、欧州添付文書の用法用量に準じた使用法が望ましい。

安全性に関する評価

国内外の文献で報告された有害事象の中で、小児に特異的に発現する事象、もしくは成人より重篤あるいは高頻度に出現する事象は認められなかった。発生頻度の高い副作用として、総説や教科書では、視覚異常、肝機能検査値異常、発疹（光過敏症）が挙げられているが、その多くは一過性で、投与中断に至るものは少ないとされている。また、ポリコナゾールとともにアスペルギルス症に対する治療の中心となるアムホテリシン製剤と比較すると、忍容性に優れているとする報告が多く認められ、教科書ではアムホテリシンに比べて相対的に毒性が低いことがポリコナゾールの利点の一つとして挙げられている。血中濃度と有害事象の発現の相関を解析した報告では、有害事象発現を避けるためのトラフ血中濃度の上限は4.5～6.0 mg/L であるとしており、血中濃度測定の結果に基づく投与量の調整が安全な治療遂行に寄与するものと考えられた。なお、ポリコナゾールによる視覚異常は網膜への作用によることから、低出生体重児に投与した場合、発達中の網膜に影響を与える可能性に言及している総説があり、ポリコナゾールを投与された24週で出生した低出生体重児（651 g）

に白内障と未熟児網膜症を発症した例が1例報告されている。低出生体重児は、元来未熟児網膜症発症のリスクが高いため因果関係は不明であるが、ポリコナゾールの投与は慎重に判断することが望ましいと考えられた。以上より、ポリコナゾールは年齢を問わず小児全体で、忍容性は良好でおおむね安全に投与できるものと認められるが、低出生体重児の網膜への影響については未知であり、この点に留意する必要があると考えられる。

◎ 医療上の必要性に係る基準への該当性（概要）

1. 適応疾病の重篤性

深在性真菌症は、先天性免疫不全、および悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植・化学療法、ならびに免疫抑制剤の投与など宿主の免疫能が低下した状態で発症する。深在性真菌症は重篤で致死的な疾患であるため、判断基準（1）ーア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）を満たしている。

2. 医療上の有用性

本邦で成人を対象に臨床使用されている抗真菌剤は、ポリエン系、エキノキャンディン系、アゾール系の3系統であるが、アゾール系については小児適応をもつ薬剤が存在しない。感受性や忍容性の制約からポリエン・エキノキャンディン系による治療ができない患児では、投与できる薬剤が存在しないのが現状である。また、米国感染症学会のガイドラインではアスペルギルス症に対する標的治療について、ポリコナゾールは唯一の第一選択薬剤として推奨されており、小児科の教科書にも同様の記載がなされている。このことから、ポリコナゾールは判断基準（2）のすべてを満たす。

（2）医療上の有用性が次のいずれかの場合

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている

以上より、医療上の必要性はきわめて高いと考えられる。

(添付文書 2)

リネゾリド (ザイボックス錠、ザイボックス注射液：ファイザー株式会社)

◎ 効能・効果

1 <適応菌種>

本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)

<適応症>

敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎

2 <適応菌種>

本剤に感性のバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム

<適応症>

各種感染症

◎用法・用量

通常、成人にはリネゾリドとして1日1200 mgを2回に分け、1回600 mgを12時間ごとに投与する。

通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして10 mg/kgを8時間おきに投与する。12歳以上の小児については成人の用法・用量に従う。なお、生後7日目までの新生児、および在胎齢34週未満の新生児ではそれ以外の新生児と比較してリネゾリドの全身クリアランスが低くAUCが大きい。これらの新生児に対しては10 mg/kgを12時間毎の投与から開始すること。臨床効果が不十分な場合は10 mg/kgを8時間毎に投与することを考慮する。

◎ 欧米4か国の承認等状況

米国：既承認 英国：未承認 ドイツ：未承認 フランス：未承認

◎ 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)

有効性に関する評価

記載なし

◎医療上の必要性に係る基準への該当性 (概要)

1. 適応疾病の重篤性

MRSA 感染症をはじめとする薬剤耐性菌感染症は、何らかの基礎疾患の治療中に院内感染のかたちで発症することもあれば、市中感染症として発症することもある。有効性が期待できる抗菌薬が限定されているため、副作用を抑えて全身状態を維持しながら投与を継続することが困難な場合も往々にしてありうる。このような場合は菌血症に発展し、生命に危険が及ぶこととなり、不幸な転帰を取ることも稀ではない。このようにMRSAおよびVREなどの耐性菌感染症は重篤で致死的な疾患であるため、判断基準(1)ーア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)を満たしている。

2. 医療上の有用性

本邦で上市されているオキサゾリジノン系抗菌薬としては、リネゾリドは唯一の薬剤であり、類薬といえるものが存在しない。また、同じ抗MRSA薬であるバンコマイシンと比較した海外の臨床試験では、リネゾリド群が優れていると報告されている。さらに米国では教科書およびガイドラインに、小児の薬剤耐性グラム陽性球菌感染症に対する治療薬として推奨されている。このことから、リネゾリドは判断基準(2)のすべてを満たす。

(2) 医療上の有用性が次のいずれかの場合

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている

以上より、医療上の必要性はきわめて高いと考えられる。

(添付文書 3)

バラシクロビル塩酸塩(バルトレックス錠 500、バルトレックス顆粒 50%：グラクソ・スミスクライン株式会社)

◎ 効能・効果

① 単純疱疹

(成人及び小児)

② 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症

(単純疱疹)の発症抑制

③ 帯状疱疹

(成人及び小児)

④ 性器ヘルペスの再発抑制

(成人及び小児)

⑤ 水痘

◎ 用法・用量

① 単純疱疹

通常、成人にはバラシクロビルとして1回500mgを1日2回経口投与する。小児には体重1kgあたりバラシクロビルとして1回25mgを1日3回経口投与する。疾患・年齢により適宜減量する。最高投与量は成人量を超えない。

② 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制

小児には体重1kgあたりバラシクロビルとして1回25mgを1日3回経口投与する。疾患・年齢により適宜減量する。最高投与量は成人量を超えない。

③ 帯状疱疹

通常、成人にはバラシクロビルとして1回1000mgを1日3回経口投与する。小児には体重1kgあたりバラシクロビルとして1回25mgを1日3回経口投与する。疾患・年齢により適宜減量する。最高投与量は成人量を超えない。

④ 性器ヘルペスの再発抑制

通常、成人にはバラシクロビルとして1回500mgを1日1回経口投与する。なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm³以上)にはバラシクロビルとして1回500mgを1日2回経口投与する。小児には体重1kgあたりバラシクロビルとして1回25mgを1日3回経口投与する。疾患・年齢により適宜減量する。最高投与量は成人量を超えない。

⑤ 水痘

通常、成人にはバラシクロビルとして1回1000mgを1日3回経口投与する。小児には体重1kgあたりバラシクロビルとして1回25mgを1日3回経口投与する。ただし、1回最高用量は1000mgとする。

◎ 欧米4か国の承認等状況

米：未承認 英：未承認 独：未承認 仏：未承認

公的医療保険は米国 (Medicaid、効能・効果欄のすべての効能)、独国 (12歳以上、効能・効果欄の③④効能のみ) で適用、英・仏については不明

◎ 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)

有効性に関する評価

バラシクロビル (VACV) は アシクロビル (ACV) の経口吸収性を改善したプロドラッグであるため、VACV の文献等のエビデンスに加え、ACV の評価を利用可能と考える。ACV は、第6回小児薬物療法検討会議 (平成21年7月29日開催) にて適切なエビデンスがあるとしてすでに評価が終了している。したがって、総合的に勘案すると十分な有効性・安全性のエビデンスが整っていると考えられる。

◎医療上の必要性に係る基準への該当性 (概要)

適応疾病の重篤性として①単純疱疹は「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。根拠はヘルペス性歯肉口内炎は小児の初感染で見られる病型であるが、所属リンパ節は腫脹し、発熱や全身倦怠感を伴う病型であり口腔内の痛みのため哺乳や摂食を嫌がり、脱水や栄養障害を伴うこともあるなど、重症感が強い。カポジ水痘様発疹症も重症感の強い病型である。幼児ではごく稀にウイルス血症を起こし、肺炎、肝炎など全身感染を起こして死亡することもあり、抗ウイルス薬による治療が必要であるため。

適応疾病の重篤性として②造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症 (単純疱疹) の発症抑制は「ア：生命に重大な影響がある疾患」に該当すると考える。根拠は高度の免疫抑制状態となるため、日和見感染症による死亡率が高く、すでに体内に潜伏感染している単純ヘルペスウイルス感染症に対する発症予防はその重篤性に鑑みても重要であるため。

適応疾病の重篤性として③帯状疱疹は「イ：病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。根拠は③基礎疾患などにより免疫機能が低下している場合や、顔面・頭部に発症し眼合併症や顔面神経麻痺 (Ramsay Hunt 症候群) が危惧される場合には、失明や顔面神経麻痺などの後遺症が残ることもあるため、成人と同様に抗ウイルス薬による適切な治療が必要であるため

適応疾病の重篤性として④性器ヘルペスの再発抑制は「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。根拠はHSV-2による性器ヘルペスは再発頻度が高いことが知られ、感染し再発を繰り返した場合の正常な日常活動の確保が必要となるためである。

(添付文書 4)

人免疫グロブリン G (ヴィヴァグロビン Vivaglobin : CSL ベーリング)

◎ 効能・効果

以下のような、原発性免疫不全症候群 (PID) の成人及び小児患者における抗体補充療法:

- ・先天性無ガンマグロブリン血症及び低ガンマグロブリン血症
- ・分類不能型免疫不全症
- ・重症複合免疫不全症
- ・反復感染を伴う IgG サブクラス欠乏症
- ・重症な続発性低ガンマグロブリン血症及び反復感染を呈する骨髄腫又は慢性リンパ性白血病における抗体補充療法

◎ 用法・用量

0.5ml を 1 回皮下もしくは筋肉内に注射する

0.5ml を 1 回 筋肉内注射による投与

◎ 欧米 4 か国の承認等状況

米:承認済 EU(英、独、仏を含む):承認済

◎ 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)

有効性に関する評価

抗体産生不全を伴う原発性免疫不全症における静注ガンマグロブリン補充療法の必要性、有効性は確立されている。皮下注ガンマグロブリン製剤は、欧州において、承認後 20 年以上を経ており、静注製剤と同等あるいはそれ以上の効果を有しており、欧州、アメリカにおける研究で、生活の質(QOL)は静注法よりも優れていることが示されている。

◎ 医療上の必要性に係る基準への該当性 (概要)

適応疾病の重篤性として「ア:生命に重大な影響がある疾患」に該当すると考える。根拠として、ガンマグロブリン補充療法導入以前の抗体産生不全症患者が小児期に重症感染症、あるいは反復感染症により死亡していたことが挙げられる。医療上の有用性として「ア:既存の療法が国内にない。」に該当すると考える。現在皮下注ガンマグロブリン製剤は国内にはなく、特に成人患者は長時間病院にて点滴により補充療法を受けているが、皮下注ガンマグロブリン製剤の導入により、在宅での補充が可能になる。また、血中濃度の増減が少なく、感染症の予防にも効果的であるとされている。さらに、静注用ガンマグロブリン製剤でごく少数ではあるがみられるアナフィラキシーショックも皮下注ガンマグロブリン製剤ではきわめて少なく安全であることが示されている。乳児期の血管確保が困難な患者に対しても容易に導入が可能である。海外では広く承認されている。

(添付文書5)

チフス菌 Vi 多糖体抗原ワクチン (Salmonella typhi Vi Capsular Polysaccharide Vaccine) (Typhim Vi : サノフィバストール)

◎ 効能・効果

成人および2歳以上の小児の腸チフス感染予防

◎ 用法・用量

0.5ml を1回皮下もしくは筋肉内に注射する

◎ 欧米4か国の承認等状況

米：承認済 英：承認済 独：承認済 仏：承認済

◎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)

有効性に関する評価

アメリカ合衆国における18～40歳までの健康被験者を対象にした二重盲検試験においては、腸チフスワクチン接種後、血清抗体価が測定された。液剤のViワクチン(n=182)、凍結乾燥製剤のViワクチン(n=55)、もしくはプラセボ(n=86)が投与された。1cm以上の接種部位の発赤、腫脹は5～7%であった。一ヶ月後の4倍以上の抗体価上昇は液剤のViワクチン群で9.3%、凍結乾燥製剤のViワクチン群で9.8%と良好な免疫原性を認めた。南アフリカにおける5歳から16歳の被験者を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、11384名にTyphim Vi 又は対照薬(髄膜炎2価(A及びC)ワクチン)が接種された。ワクチン未接種を含む23075名について21ヶ月間調査が行われ、血液培養陽性例が239例あった。そのうち173例がワクチン非接種群で(1,000人当たり8.5例)、47例が対照ワクチン接種群で(1,000人当たり4.7例)、19例がTyphim Vi 接種群であった(1,000人当たり1.9例)。腸チフスの罹患はワクチン接種群で優位に少なかった(p<0.001)。また、ネパールにおける5歳から44歳の被験者を対象にした無作為化二重盲検比較試験において、3457名にTyphim Vi を接種し、3450名に対照薬(肺炎球菌ワクチン)を接種した。Typhim Vi の感染防御効果(血液培養陽性及び臨床症状に対する防御効果)は約75%であった。血清抗体陽性率(血清中和抗体量が4倍以上に上昇した割合)は、5～14歳で76.9%、15～44歳で79.1%、45～55歳で62.5%であった。これらの結果は、Vi 抗原に対する血清抗体が腸チフスに対する免疫を賦与する根拠を与えると考えられる。

◎医療上の必要性に係る基準への該当性 (概要)

適応疾病の重篤性としては「A：生命に重大な影響がある疾患」に該当すると考える。根拠として、腸チフスに罹患した際の重篤性があげられ、罹患した際の平均致死率は1%未満ではあるが、薬剤耐性菌であった場合や、抗菌薬の使用が遅れたりする場合は、それより高い死亡率を示し、一般的に生命に重大な影響がある疾患であると考えられる。薬剤耐性菌による治療難渋例の可能性を加味すると、予防による効果は多大といえる。また、医療上の有用性として「A：既存の療法が国内にない。」に該当すると考える。根拠として、現在、腸チフス感染を予防するワクチンは日本では承認されておらず、感染蔓延国に渡航する渡航者が、承認されたワクチンを使用できる状況にはない。一方、海外では、当該ワクチンは、現在100カ国以上で承認・販売されており、渡航者の腸チフス感染予防に役立っている。