

課題名

小児期に発症するてんかん重積状態に対する静注用フェノバルビタールのエビデンスに関する臨床的研究

目的

てんかん重積状態 (SE) は、迅速な初期対応を要する緊急の病態である。

本研究の目的は、日本人における小児期に発症する SE に対する静注用 PB 製剤の臨床的效果と有害事象を明らかにし、そのエビデンスを国内における前方視的研究によって確立することにある。

多施設での共同研究を通じて、静注用 PB の使用経験を短期間に十分な症例数について調査し、我が国の小児 SE の治療に関わる多くの医療従事者が安全で的確に小児 SE を管理し治療できるような小児期のてんかん重積状態の新たなガイドライン作成のための有意義なエビデンスを提示できるような結果を導きたい。

依頼内容

本研究は SE における静注用 PB の臨床的有用性を問うものである。多施設での共同研究であり、共通のプロトコールに従い有益性と不利益性を客観的に評価できるような内容とする。

研究対象

疾患名等 てんかん重積状態 (SE)。本研究では、SE を発作が 5 分間以上遷延する状態が継続して認められる、または 5 分以内の発作を反復し、その間の意識に回復がなく、第 1 選択薬：MDL の鼻腔内・頬粘膜投与ないし DZP または MDL の急速静注で臨床的に停止し得なかった症例と定義する。SE はてんかんによる発作の重積状態に加えて脳炎・脳症、熱性けいれんなどのけいれん発作重積状態を含む。

年齢、性別 性別・年齢は問わない

必要情報・試料

採取、送付方法

(治療プロトコールを参照) てんかん重積状態で、第 1 選択薬：MDL の鼻腔内・頬粘膜投与ないし DZP または MDL の急速静注で臨床的に停止し得なかった症例に、①静注用 PB 製剤：15~20mg/kg を 10 分以上の時間をかけて静注を行い、効果を判定する。②発作の停止は臨床効果とともに可能であれば脳波所見による改善も確認する。③不整脈、呼吸抑制、血圧低下、他の有害事象を確認する。④12 時間後の意識レベルの評価を行う。PB 静注から意識回復までの時間を確認する。⑤本剤の薬物血中濃度を 2 時間後、また、24、48、72 時間以降まで追跡する。⑥一般的な検査項目である血算、血液ガス、生化学、尿 (+可能なら髄液)、心電図、レントゲン、脳放射線検査などを確認する。⑦臨床効果と有害事象について 30 日間追跡する。

目標数 50 例

匿名化の方法・注意点 連結可能匿名化

発表時の協力者の扱いについて

集積された症例数から適応症例数の多い順から 10 名前後を共同研究者とし論文投稿を行う。症例数の満たない協力者は、すべて謝辞欄に名前を記載する

その他

参考文献

Imataka G et al. Usefulness of intravenous injection of Phenobarbital for convulsions with gastroenteritis (CwG): A first case report.

新薬と臨床 2009; 58(6): 984-988.

Imataka G et al. Treatment for status epilepticus using intravenous Phenobarbital. 新薬と臨床 2009; 58(7):1126-1130.

連絡先①

氏名：今高 城治

所属機関：獨協医科大学医学部小児科

連絡方法：geo@dokkyomed.ac.jp

電話番号：0282-86-1111 FAX 0282-86-2947

連絡先②

氏名：山内 秀雄

所属機関：埼玉医科大学小児科

連絡方法：yhideo@saitama-med.ac.jp

電話番号：049-276-1218 FAX 049-276-1218

他の共同研究者

(所属機関)

大塚 頌子(岡山大学小児神経科)

須貝 研司(国立精神神経センター病院小児神経科)

高橋 幸利(国立静岡てんかん・神経医療センター小児科)

服部 英司(大阪市立大学小児科)

林 北見(東京女子医科大学八千代医療センター発達小児科)

山本 仁(聖マリアンナ医科大学小児科)

広く共同研究者を募りたいと思います。

厚生労働大臣  
舩添 要一 殿

平成20年1月7日

日本小児神経学会理事長 三池輝久

「フェニトイン薬価引き上げの要望」

謹啓

時下ますますご清栄のことと存じます。

平素はてんかん診療に格別のご配慮をいただきありがとうございます。てんかん治療の主流をなすのは抗てんかん薬による薬物療法ですが、近年新規抗てんかん薬として、ガバペンチンとトピラマートを承認していただきましたことにより、てんかん診療に新たな選択肢が広がりつつあることは、我が国のてんかん診療の向上のために喜ばしいことと大変感謝申し上げます。

一方、従来の抗てんかん薬にもそれぞれ特徴があり、長所も短所も熟知した使い慣れた薬として捨てがたいものが多くあります。さらに古い薬であるため薬価が低く抑えられており、医療費の削減にもつながる利点にもなっております。しかし、従来の抗てんかん薬は薬価があまりにも低いために、製薬企業においてはほとんど採算ベースにのらないという事態に陥り、市場から撤退する動きも予想されます。その代表的な例がフェニトインであります。フェニトインは1940年に我が国で承認されて以来、長年使い続けられてきた代表的な抗てんかん薬であります。主に部分発作に有効な抗てんかん薬とされていますが、様々な難治な発作に有効性を発揮し、この薬なしには発作のコントロールが不可能な患者や、てんかん重積状態の反復を抑制するためにフェニトインが不可欠な患者もおります。このように臨床現場ではかけがえのない抗てんかん薬としていまだに使用し続けられている薬です。この抗てんかん薬が採算の問題のために、販売中止に追い込まれることになれば、我が国のてんかん診療にとり大きな痛手と考えられます。また、従来の抗てんかん薬と新たに承認された新規抗てんかん薬を必要に応じて使い分けながら、バランスのよい適切な抗てんかん薬療法を行っていくことは、てんかん診療のあるべき姿であり、全体として医療費の削減にもつながると存じます。

以上の理由から、フェニトインに対し適切な薬価引き上げをお認めいただきますように心からお願い申し上げます。

謹白

厚生労働大臣  
長妻 昭 殿

平成21年9月18日

日本小児神経学会理事長 大澤真木子

「フェニトイン薬価引き上げの要望」

謹啓

時下ますますご清栄のことと存じます。

平素はてんかん診療に格別のご配慮をいただきありがとうございます。てんかん治療の主流をなすのは抗てんかん薬による薬物療法ですが、近年新規抗てんかん薬として、ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギンを承認していただきましたことにより、てんかん診療に新たな選択肢が広がりつつあることは、我が国のてんかん診療の向上のために喜ばしいことと大変感謝申し上げます。

一方、従来の抗てんかん薬にもそれぞれ特徴があり、長所も短所も熟知した使い慣れた薬として捨てがたいものが多くあります。さらに古い薬であるため薬価が低く抑えられており、医療費の削減にもつながる利点にもなっております。しかし、従来の抗てんかん薬は薬価があまりにも低いために、製薬企業においてはほとんど採算ベースにのらないという事態に陥り、市場から撤退する動きも予想されます。その代表的な例がフェニトインであります。フェニトインは1940年に我が国で承認されて以来、長年使い続けられてきた代表的な抗てんかん薬であります。主に部分発作に有効な抗てんかん薬とされていますが、様々な難治な発作に有効性を発揮し、この薬なしには発作のコントロールが不可能な患者や、てんかん重積状態の反復を抑制するためにフェニトインが不可欠な患者もおります。このように臨床現場ではかけがえのない抗てんかん薬としていまだに使用し続けられている薬です。この抗てんかん薬が採算の問題のために、販売中止に追い込まれることになれば、我が国のてんかん診療にとり大きな痛手と考えられます。また、従来の抗てんかん薬と新たに承認された新規抗てんかん薬を必要に応じて使い分けながら、バランスのよい適切な抗てんかん薬療法を行っていくことは、てんかん診療のあるべき姿であり、全体として医療費の削減にもつながると存じます。

以上の理由から、フェニトインに対し適切な薬価引き上げをお認めいただきますように心からお願い申し上げます。

謹白

2009年8月12日

厚生労働大臣 舩添 要一殿  
厚生労働省 医政局長 阿曾沼 慎司殿

日本小児神経学会  
理事長 大澤真木子

### 要 望 書

(日本薬局方) 臭化カリウム・臭化ナトリウムについて

臭化カリウム・臭化ナトリウムは、1857年に開発された歴史のある抗てんかん薬ですが、他の抗てんかん薬の出現により、しだいに使用頻度が減少しておりました。ところが、近年になり有効な抗てんかん薬のほとんどない“乳児重症ミオクロニーてんかん”において有効性が高いことが明らかにされ、再び注目されるに至りました。乳児重症ミオクロニーてんかんは代表的な難治てんかんであり、乳幼児期に発熱に伴って全身けいれんが頻発し、しばしばてんかん重積状態に陥ることが大きな問題です。てんかん重積状態を来すと生命に危険を伴うこともあります。本剤は乳児重症ミオクロニーてんかんにおいて、全身けいれんを減少させ、てんかん重積状態を予防する効果が顕著です。また、本剤は乳児重症ミオクロニーてんかん以外に、乳児期発症の難治な全般てんかん症候群、さらに部分発作を主要な発作型とする局在関連性てんかんにも有効性が報告されています。これらの小児期の難治てんかんの診療は小児神経専門医を中心とする日本小児神経学会会員が担当することが多いのですが、私達に取りましては、本剤は代替品のない重要な抗てんかん薬と認識されております。

しかしながら、特定の難治てんかんに用いること、さらに小児例が多いことにより、使用量が少ないために、現在製造している製薬会社は1社のみとなっており、しかも薬価基準の価格と原価とが逆転している状況は異常であり、医療経営上看過できない状態であります。

また、万が一、供給継続が中断された場合には、難治てんかんの患者に対して重大な被害をもたらすことになります。

以上の理由から、臭化カリウム・臭化ナトリウムの安定供給のための適切な薬価引き上げをお認めいただきますように、心からお願い申し上げます。

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キライザーであり、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 20 年 4 月 25 日

厚生労働大臣	舩添 要一	殿
厚生労働省医薬食品局	高橋 直人	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	三池輝久
日本小児精神神経学会理事長	星加明徳
日本小児心身医学会理事長	富田和己

## アトモキセチン塩酸塩の早期承認に関する要望

厚生労働省におかれましては、薬事行政に関し多大なご尽力をいただき誠にありがとうございます。最近、注意欠陥／多動性障害（AD/HD）の治療薬であるコンサータ錠（塩酸メチルフェニデート）が国内初のAD/HD治療薬として早期承認に至りましたことは、AD/HDの子供達、ご家族をはじめ医療関係者などの長年待ち望んだ朗報であり、大変感謝いたしております。一方、同じくAD/HDの治療薬であるアトモキセチン塩酸塩は、昨年新薬申請され現在承認審査中と伺っております。この薬もAD/HDに対し有効性が高く、診療の現場で強い期待が持たれております。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3学会は、アトモキセチン塩酸塩に関し、コンサータ錠と同様に迅速な審査と早期承認をいただきますよう、格別のご高配をお願い申し上げます。

アトモキセチン塩酸塩はノルアドレナリン再取り込み阻害薬で、シナプス間隙におけるノルアドレナリン濃度を上昇させる働きがあるとされています。また、大脳前頭前野ではノルアドレナリンだけではなく、ドーパミンも増加させると考えられています。一方、線条体や側坐核ではドーパミンの増加はみられません。これらの作用メカニズムにより、アトモキセチンは薬物乱用の危険が少なく、メチルフェニデートなどの中枢神経刺激薬が無効な患者においても効果を示すこと、中枢神経刺激薬が使用できない患者（運動性チック、トゥレット症候群など）においても治療機会を提供できることが期待されます。この特徴から、諸外国の主要なAD/HD治療ガイドラインにおいては非中枢刺激性の薬剤に分類される唯一の薬として、第一選択薬のひとつに位置づけられています。

近年AD/HDをもつ子供達に対する支援の必要性が広く認識されるようになり、さまざまな取り組みが開始されておりますが、その取り組みはまだ決して十分とは言えません。我が国におけるAD/HDの薬物治療の選択肢は、現在のところコンサータ錠に限られております。我が国でも諸外国と同様に、複数の治療薬の選択肢のもとに、十分なAD/HDの治療が行える環境を一日も早く整えていただくことを待ち望んでおります。

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 明徳  
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、本人にとっても、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療法が行えないことが、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（五十音順）

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（ドキシソルピシン、エトポシド、イホスファミド、アクチノマイシン D、シスプラチン、カルボプラチン）について小児悪性固形腫瘍（ただしアクチノマイシン D は横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、ウィルムス腫瘍のみ）の適応拡大を実現した。

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

### 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記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
- (3) 神経芽腫に対する13-cisレチノイン酸
- (4) 24月齢未満の免疫不全に対するパリビズマブ
- (5) 悪性リンパ腫に対するイホスファミド
- (6) 小児脳腫瘍に対するテモゾロミド
- (7) 血小板無力症に対するエプタコグ $\alpha$

## 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 抗悪性腫瘍剤ネララビンの治験の症例登録を推進し、平成19年12月に製造販売承認が得られた。
- ② 抗悪性腫瘍剤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。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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、ビノレルビ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がたい状況であり、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

[雑誌]

1. 牧本 敦. 血液腫瘍領域の取り組み ～塩酸イリノテカン第I-II 相臨床試験～ 日本小児臨床薬理学会雑誌 第20巻1号 p42-45 2007年
2. 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
3. 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):1067-8.
4. 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) : 389-95.
5. Kikuchi A, Makimoto A, et al. A study of rasburi-case 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.

6. 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].

[書籍]

1. 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
2. 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
3. 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

「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」

（平成 19 年度、平成 20 年度）

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

「重症心身障害児（者）における気管支喘息適正診療の確立」

（平成 21 年度）

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**

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；

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アンケートを基に、適応拡大または対象年齢拡大のための添付文書改訂を実現することが可能な医薬品を選定し、日本小児アレルギー学会薬事委員会委員（本研究班研究協力者）による、該当製薬企業への直接交渉を行った。その結果をふまえて、クロモグリク酸ナトリウムについては臨床試験に向けて実際の活動をした。また、プラナルカストの乳児への使用について使用実態調査を行い、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、プロスペクティブ調査を解析中である。さらに、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β刺激薬の持続吸入療法についてのアンケート調査では、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や他の薬剤による新たな臨床研究を計画中である。

重症心身障害児（者）における気管支喘息適正診療の確立；

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、ブテ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も多く、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**

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  
寺田 明彦 大同病院 小児科

岩田 力 東京家政大学家政学部児童学科  
小児医学研究室  
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**

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

アレルギー疾患に処方される多くの医薬品のうち、小児に適応のある一部の医薬品については、添付文書上、低出生体重児、新生児、乳児、または4歳以下の幼児に対する安全性が確立されていない。また、同種同効薬がすでに小児の適応を得ているが、その薬剤と同等以上の効果が期待されるにもかかわらずまだ小児への適応がない薬剤、適応症に限られる薬剤の適応外使用、添付文書に明記されていないが臨床の現場で広く行われている使用法が存在している。平成19年度は、平成18年に実施されたアンケート調査等より新たなプライオリティリストの作成を行い、これらの医薬品等について現状の打開を図るため、学会として添付文書の改訂のための企業との交渉を開始し、実行プランの策定を企図した。これにより、一部医薬品において企業と厚労省の審査管理課との相談も始まった。平成20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、 $\beta_2$ 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。

### 重症心身障害児（者）における気管支喘息適正診療の確立

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ため、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。

重症心身障害児（者）は喘鳴を呈する合併症をもっ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。

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**

### 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

平成18年度実施のアンケート調査を踏まえ、あらためてプライオリティリストを作成した。このことから適応拡大または対象年齢拡大のための添付文書改訂を実現することが可能な医薬品を選定し、日本小児アレルギー学会薬事委員会委員（本研究班研究協力者）による、該当製薬企業への直接交渉を行った。

平成20年度は、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を実施し、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、企業によりプラナ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。

### 重症心身障害児（者）における気管支喘息適正診療の確立

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

### 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

#### 1. 平成19年度作製プライオリティリスト

日本小児アレルギー学会評議員を対象としたアンケート調査では、クロモグリク酸ナトリウム細粒の6ヶ月未満乳児への投与は約半数の医師が行っており、全体の症例数は多くはないものの重要と考えた。独立行政法人医薬品医療機器総合機構の主導で6ヶ月未満乳児への投与における安全性確認試験が行われた。

平成19年度は、プラシルカストドライシロップの1歳未満使用例についての安全性調査が行われた。レトロスペクティブについて、80症例中76例は気管支喘息、4例は喘息様気管支炎の診断であった事など、副作用と有効性について岩田委員から報告された。プロスペクティブは契約が309、登録が110であり目標は150であった。

トシル酸スプラタストにおいては、実数は多くはないものの42%の医師が、適応疾患である気管支喘息以外の疾患についても処方している現状がある。本薬物の作用機序から、アレルギー疾患治療の場で今後も重要な薬物であると考えられる。

塩酸イソプロテレノールの吸入療法は、既にアスプールの液が短時間吸入療法の適応製剤となって久しいが、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005では重症急性発作時のイソプロテレノール製剤の持続吸入療法が以前にも増して重要性を持って取り上げられている。発作時治療法の改善に伴い、わが国においては今後も繁用される治療法であるが、諸外国にはない製剤であることより独自のエビデンスづくりを行わなければならない実情である。そのため、プライオリティリストに載せている。同様に $\beta_2$ 刺激薬の吸入療法は気管支喘息発作時治療に欠くべからざるものであり、実際には乳児に対して適応のない塩酸プロカテロール製剤が乳児喘息の発作時に頻繁に用いられている。

#### 2. 個別の薬剤に対する取り組み

##### (1) 塩酸イソプロテレノールを用いた持続吸入療法

アスプールの液 (0.5%) \* (アルフレッサファーマ株式会社) は、d $\ell$ -塩酸イソプロテレノールであり、気管支喘息の急性発作時に、通常治療では軽快しない症例に対し持続吸入として用い効果を上げているが、この持続吸入療法は適応外使用となる。使用実績調査および安全性確認のための臨床試験を想定して、ノーベルファーマ株式会社を仲立ちとしたアルフレッサファーマ株式会社との交渉を行った。その結果、アルフレッサファーマ株式会社が調査および試験のための準備を開始した。なお、イソプロテレノールの薬理活性は $\ell$ 体の方が強いことが明らかとなっている。 $\ell$ 体の製剤にはプロタノール-L注\*があるが、これには吸入療法の保険適応がなく、薬価も高価である。日本小児アレルギー学会としては、アスプールの液\*で適応獲得を目指して進めていく。イソプロテレノール持続吸入の適応拡大について学会および患者団体からの要望書提出時期についてアルフレッサ側から厚生労働省へ確認を取る事になっていたが、企業と厚生労働省との話し合いで、現在まである研究報告を元に持続吸入療法の使用法の拡大は難しいとの返答を得た。その後本学会と企業で話し合いを行っているが、学会からの要望書を早い段階で提出する必要性が挙げられた。また、エビデンスとなるピュアレビュー誌に載っている論文が少なく、ガイドラインが改訂するにあたり重要な問題であるなどから更に検討していく。

##### (2) プラシルカストドライシロップ (オノンドライシロップ\*) の1歳未満乳児に対する使用

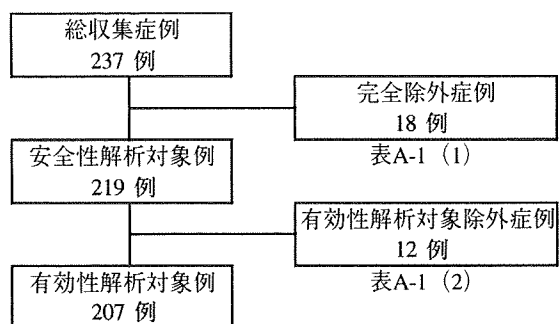
オノンドライシロップ\* (小野薬品工業株式会社) は、ロイコトリエン受容体拮抗薬であり、既に小児への適応が存在するが、1歳未満の小児での使用経験がなく、低出生体重時、新生児、乳児に対する安全性は確立していない、との添付文書における記載を変更すべく、小野薬品工業株式会社による、「オノンドライシロップ (気管支喘息) 特定使用成績調査 1歳未満症例における使用実態調査 (レトロスペクティブ)」および「オノンドライシロップ (気管支喘息) 特定使用成績調査 1歳未満症例における使用実態調査 (プロスペク

ティヴ)」の二つの使用実態調査が計画された。いずれも小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005 の乳児喘息の定義にしたがい、1 歳未満乳児を対象にするものである。これらは独立行政法人医薬品医療機器総合機構によるいくつかの質問に答えた形で、既に実施計画書並びに調査票が作成され、実施された。

結果はレトロスペクティブについて、80 症例中 76 例は気管支喘息、4 例は喘息様気管支炎の診断であった事など、副作用と有効性について岩田委員から報告された。プロスペクティブは契約が 309、登録が 110 であり目標は 150 である。

### ①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 1)



図A-1: 症例構成

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

表B-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B-2(1): 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 )
肝胆道系障害	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C-1: 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

### (3) クロモグリク酸ナトリウム (インタール®) 内服用 6ヶ月未満乳児における安全性の検討

インタール®内服用 (インタール細粒 10%® アステラス製薬株式会社) は、食物アレルギーに基づくアトピー性皮膚炎が適応症である。アトピー性皮膚炎の確定診断は、6ヶ月未満の乳児においても可能であり、しかも食物アレルギーによると考えられる症例は同様に6ヶ月未満でも存在する。それらに対して、インタール®内服用は使用されてきたが、添付文書上、「6ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)」との記述があり、適応外使用となっていた。これを打開すべく、安全性調査が必要であったが、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 安全部調査分析課主導による臨床試験が計画され、プロトコル作成に際し、実施機関の策定も含めて検討委員会が組織された。18年度内に委員会が開催され、安全性検討の実施に向けて活動が開始される予定であったが、19年度時点で開始されていない。再度の確認作業を行う予定となっている。

(4) トシル酸スプラスタスト(IPD)の適応拡大について

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

(5) プロカテロールの安全性調査について

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

3.  $\beta_2$  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 群：54%であった。(図 2)

★(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 3)。

図2  $\beta_2$  刺激薬持続吸入療法を行うことがありますか?

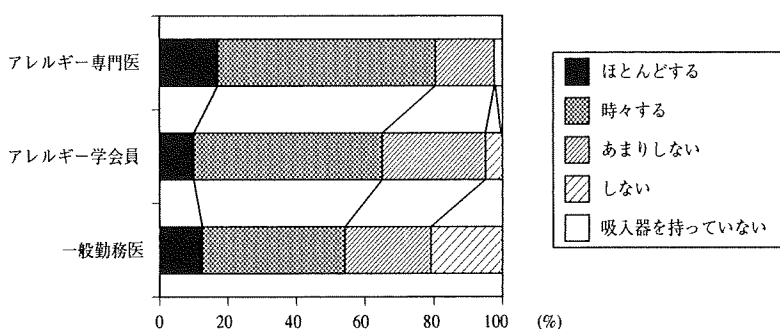


図3  $\beta_2$  刺激薬持続吸入療法を行う場合どのタイミングで行いますか?

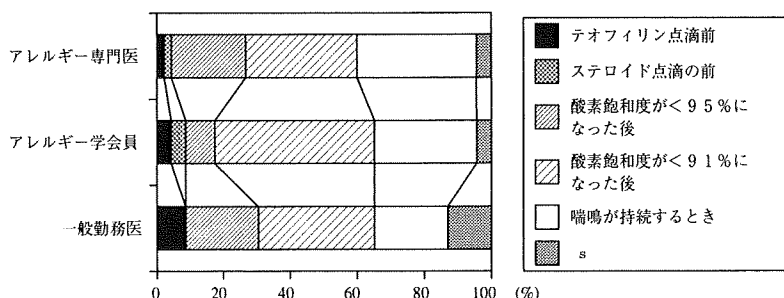
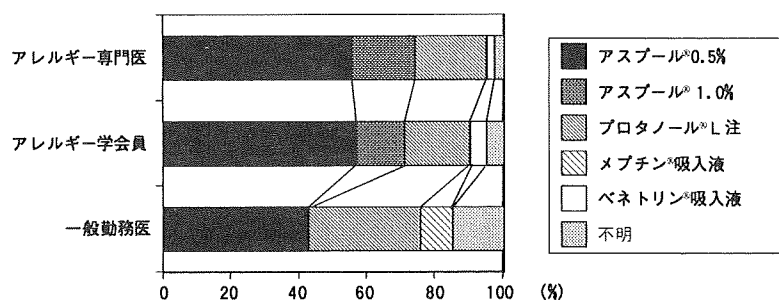




図4  $\beta_2$ 刺激薬持続吸入療法の吸入薬は何を 사용합니다か？



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 사용합니다か？」という問いかけに対して、①アスプールの0.5%、②アスプールの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、アスプールの液(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4)。

### 重症心身障害児(者)における気管支喘息適正診療の確立

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. 考案

#### 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

平成18年度、小児薬物療法根拠情報収集事業にあげた5つの薬剤のうち、クロモグリク酸ナトリウムは臨床試験に向けて具体的なプロトコルが作成されつつある。プラナルカストは医薬品メーカーによる使用実態調査が実施された。いずれも臨床の現場ではすでに低年齢の児に使用されており、適応拡大が急がれる薬剤である。

$\beta_2$ 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べき治療法であり、この治療法の適切な時期での導入により人工呼吸器装着を免れた症例は、気管支喘息の専門施設あるいは救急患者受け入れ施設ではまれではない。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2008(JGL2008)でも、急性期発作の治療で重要な役割を果たしている。今回の調査でもイソプロテレンールの持続吸入療法は、アレルギー専門医のほとんどが治療として行っており、中でもアスプールの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。

塩酸プロカテロールも吸入薬として、小児気管支喘

息発作時に頻繁に使用される薬剤であり、気管支喘息治療の上で必須の薬剤といえる。乳児喘息への適応が必要と考える。

トシル酸スプラスタは現時点では活動が進んでいないが、代替えとなる薬剤が存在せず、薬理作用から考えると早期に使用を開始することでアレルギーマーチの予防として期待できる薬剤である。適応拡大に向けて今後も活動をするべき薬剤と考える。

プラシ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。

### 重症心身障害児（者）における気管支喘息適正診療の確立

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。

## E. 結論

### 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

日本小児アレルギー学会としてのプライオリティリストは、臨床試験が予定されているクロモグリク酸ナトリウムを除いた4剤を掲載した。適応拡大への行動として、クロモグリク酸ナトリウム内服は臨床試験に向けて具体的な活動が開始された。プラシルカストの1歳未満症例への使用実態調査が行われた。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結果をまとめた。今後も適応獲得に向けて、企業及び関係各所へ働きかけをしていく必要がある。

### 重症心身障害児（者）における気管支喘息適正診療の確立

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. 参考資料

1. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008
2. 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. アスプールの少量持続吸入療法-大量療法との比較. アレルギー 47,573-581, 1998
3. 橋本光司：イソプロテレノール持続吸入療法の有用性と問題点. アレルギーの臨床 24:213-218, 2004
4. 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
5. 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 22, 349-356, 2008

6. 吉原重美 他:乳児喘息に対するプラナルカストの臨床効果について. 小児科診療 10:1701-1704, 2002
7. 木俣 肇:乳児から高齢者までの気管支喘息に対するオノンの効果. 新薬と臨床 53:320-330, 2003
8. 林田道昭:5歳未満の乳幼児喘息に対するプラナルカストドライシロップの長期投与(3~20か月)の有効性と安全性の検討 小児科臨床 56:313, 200

#### G. 健康危険情報

なし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表;

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%(プラナルカスト水和物)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

##### 2. 学会発表

なし

#### I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 「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

適応拡大が望まれる薬剤に関してはビオプテリン顆粒（塩酸サプロプテリン）の BH<sub>4</sub> 反応性高フェニルアラニン血症への効能追加が承認された。BH<sub>4</sub> 委員会を組織し、本剤の適正使用および安全性、長期予後の検討を行なっている。エルカルチンは現在大塚製薬より厚生労働省に対して承認事項一部変更承認申請が行われている。未承認薬では酵素補充剤は承認されたが、Buphenyl、Cystagon、Cystadane、Orfadin 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、コンパシオネッ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

### C. 結果

#### I. 適応拡大が望まれる医薬品

##### 1. 総括

3年間にエルカルチン、ビオプテン顆粒、メタライト、ビオチン、フラジール、プロマック顆粒、アミュー顆粒、ノイキノンの8品目をリストアップした。この中で平成20年7月、ビオプテン顆粒の BH<sub>4</sub> 反応性高フェニルアラニン血症への適応拡大が承認されたのは大きな成果である。

平成21年6月、厚生労働省より「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」が出され、本学会でも検討をした。その結果、候補薬の条件として米・英・仏・独で既に承認されている適応という条件に合致するものはエルカルチンだけであり、学会としての最優先薬と位置づけた。

##### 2. 「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」について

BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症は稀な疾患であり、①診断と治療には専門的知識が必要であること、②BH<sub>4</sub> の欠乏していない本症に対する塩酸サプロプテリン投与例は経験が少ないこと、③長期的予後に関して不明な点が多いことなどより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

### 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

先天代謝異常学会薬事委員会を中心に、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。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は本学会内に「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」を組織し、その適正使用、診断と治療、長期予後調査を継続的に行うための方策を整えた。