

診断と治療に関する専門委員会」を設置し、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 649-653 頁、2009 年）。

さらに委員会では BH₄ 反応性の診断のための暫定基準を作成し、負荷試験に必要なビオプテン顆粒は学会ホームページを通じて供給出来るようにした。また検体の測定、結果判定、治療についてのアドバイスも行える体制を整えた。長期フォローアップについても本学会総会に併せて「BH₄ 専門委員会報告会」を開催し、ビオプテン顆粒を使用している主治医から症例報告を受け、その効果と安全性について検討を行なうこととした。第 1 回は H21 年 11 月 7 日、京王プラザホテルで開催された。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。

II. 医療上の必要性が高く国内開発が望まれる未承認の医薬品

1. 総括

酵素補充療法製剤に関しては大きく前進した。この 3 年間で新たに承認されたものとしてはガルスルファーゼ、アルゲルコシダーゼアルファ、イデュルスルファーゼが挙げられる。

一方、酵素補充療法製剤以外の進展は残念ながら見られていない。本学会では現在 Buphenyl、Cystagon、Cystadane、Orfadin、Zavesca、Ammonul、Carbaglu の 7 品目がリストアップされているが国内開発を行なう製薬企業は未決定である。

2. コンパショネートユースによる Buphenyl の臨床試験

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、患者への投与を行なっている。東北大学病院（大浦、坂本）、成育医療センター（奥山、田中）、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患者、計 6 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・販売されるまでの予定である。現在日本人症例への効果、安全性、至適投与量の検討を行なっている。

D. 考案

この間、適応拡大の必要な薬剤として先天代謝異常学会ではエルカルチンとビオプテン顆粒を最優先課題と位置づけてきた。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生労働省に働きかけを行ってきた。平成 20 年 5 月大塚製薬より厚生労働省へ適応拡大についての申請が行われた。ビオプテン顆粒は平成 20 年 7 月 BH₄ 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。BH₄ 委員会ではわが国における安全性、長期予後を検討する予定である。

未承認薬では薬価の高い酵素補充療法製剤はすべて国内承認された。しかし、それ以外の未承認薬についてはわが国で開発しても利潤が見込めず、開発企業が決定しないのが現状である。今後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

わが国での対象患者数が数十人～数百人程度である未承認薬の開発に関して、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。

「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 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、また薬事委員会の中で検討した。II. 適応外使用が一般的となっていて、会員からの要望の強い angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) や angiotensin receptor blockers (ARB) の慢性腎臓病の腎保護作用としての有効性、安全性についての現時点でのエビデンスを検討し、今後の対策（臨床試験や医師主導治験）の方法について検討する根拠とした。III. 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	
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

結果を分析し、さらに薬事委員会内で検討した。

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。

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

2)小児 Ig A 腎症治療ガイドライン:<http://www.jspn.jp/>
プレドニゾロン (慢性腎炎に適應無し)
アザシオプリン (慢性腎炎に適應無し)
ミゾリピン

(慢性腎炎に適應無し、小児に適應無し)

ジピリダモール (慢性腎炎に適應無し)

ワルファリン (慢性腎炎に適應無し)

リシノプリル

(慢性腎炎に適應無し、小児に適應無し)

サイレイトウ

(慢性腎炎に適應無し、小児に適應無し)

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

厚生労働省の「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適應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(別添表)。ソルメドロールは日本腎臓病学会からも適應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應外使用が高頻度に行われているが、欧米でも適應取得されていないため適應要望からは除いた。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 (適應疾病の追加、小児にのみ適應)。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生労働省へ適應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)ディオバン (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。結果が出しだい適應外通知の予定

6)リシノプリル：高血圧 (小児の適應取得)
Ig A 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應外通知で行うか、製薬業者と交渉中であったが、良い返事もらえなかった。

7)プレジニン (ミゾリピン)：頻回再発型ネフローゼ症候群

8)ダイクロトライド (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 (小児での適應はなし) であり、適應外である。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、現在試薬などで適應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

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

A. 研究目的

慢性腎不全の抑制や予後改善の必要性が広く認識されるようになり、chronic kidney disease (CKD) 対策の重要性が大きく注目を集めてきている。CKD に対する腎保護的薬物療法については、成人では

angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) や angiotensin receptor blockers (ARB) の非糖尿病性腎症に対する有効性がエビデンスを持って報告されている。しかし、小児の CKD に対するエビデンスはなく、その蓄積は急務である。また日本では、CKD どころか高血圧についてすら小児の適応はない。

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

B. 研究方法

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

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

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

C. 結果

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

(i) 成人の CKD に対する ACE-I の腎保護作用

成人の非糖尿病性腎症に対する ACE-I の腎保護作用

に関する文献は 20 編検索され、そのうち meta analysis は 3 編、RCT は 12 編であった。尿蛋白減少効果について検討した 10 編の文献では、いずれも効果ありとの結果であった。ESRD、“doubling of sCr or ESRD” を primary endpoint として検討した 12 編の文献については、すべて ACE-I 群で outcome の発生率が有意に減少したとの報告であった。Cr 値に対する効果について検討した 3 編の文献では、腎機能の悪化を抑制する傾向は指摘されたが有意差はなかった。GFR の低下を抑制する効果について検討した 9 編の文献では、有意に効果ありと結論する文献は 6 編、抑制する傾向はあるが有意差なしとする文献は 3 編であった。

(ii) 成人の CKD に対する ARB の腎保護作用

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

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

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

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

(i) 小児の CKD および高血圧に対する ACE-I の効果の

検討

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

高血圧に対する降圧効果について検討した 6 編（うち RCT は 3 編）の文献については、全て降圧効果ありとの結論であった。検討の対象となった ACE-I は enalapril と ramipril について検討した文献がそれぞれ 2 編、fosinopril、lisinopril、captopril について検討した文献がそれぞれ 1 編であった。

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

(ii) 小児の CKD および高血圧に対する ARB の効果の検討

ARB の効果について検討した文献は 6 編検索され、うち RCT は 1 編、case series は 5 編であった。高血圧に対する降圧効果について検討した 3 編の文献については、全て降圧効果ありとの結論であった。検討の対象となった ARB は、losartan について検討した文献が 2 編、irbesartan について検討した文献が 1 編であった。

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

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

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

D. 考案

成人の CKD に対する ACE-I、ARB の単独療法および

ACE-I と ARB の併用療法の有効性の報告は多数検索された。ACE-I と ARB の比較では、同等かあるいは ARB の方が有効とする報告が散見された。ACE-I あるいは ARB 単独よりも、ACE-I + ARB 併用の方が腎保護効果は高いとする報告もあった。成人で検討の対象として多く使用されている薬剤は、ACE-I では enalapril、ramipril、lisinopril などで、ARB では losartan、candesartan、valsartan などであった。このように、成人では糖尿病性腎症以外の CKD に対しても、ACE-I と ARB の有効性がエビデンスを持って多くの報告がなされている。

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

III. 保険で査定されている医薬品とその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) Ig A 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ル、慢性糸球体腎炎のペルサンチン、SLE のシクロホスファミドパルス、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 phase 1 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. 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で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。

F. 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. 慢性腎臓病（CKD）に対してすべての ACE-I、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。

G. 文献

1. 本田雅敬. 医薬品の適応外使用と臨床試験 臨床透視, 2007, 23; 5-6
2. 本田雅敬. 小児腎疾患の適応外医薬品解消に向けての動きと教育 日本小児臨床薬理学会誌, 2007, 20: 75-82

3. 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
4. 矢田菜穂子, 本田雅敬. 小児腎疾患に用いられる適応外使用医薬品の問題と対策
5. Annual Review. 腎臓 2009. 御手洗哲也 東原英二 秋澤忠男 五十嵐隆 金井好克編, 中外医学社, 東京, p210-217, 2009

表

未承認薬・適応外薬の要望(総括表)

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)	小児腎臓病学会
1	シクロホスファミド	エンドキソン	塩野製薬	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, 小児微小変異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 小児微小変異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, デカコト, ソル・メルコート, プリドール,	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對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	バルサルタン	ダイオバ ン錠	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 識障害を起し、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	レニベ ス錠 エナラート 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 治療剤を投与し ても十分な効果 が認められない 場合 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 識障害を起し、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	セルセプト	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1日量2g) 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: ○ 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薬として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、セルセプ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のセルセプト投与において、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	試薬あるいはピジリアを使用	ピジリア(ゼリア新薬工薬)、米国でNeutraphosとして販売	低リン血症くる病	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	試薬	米国、EUでCystagonとして販売	シスチノーシス	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。」		

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0.07 mg/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る。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。
---	--------	---------------	--------------------------	------------------------------	---	---	--	--

「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 有阪 治 獨協医科大学医学部小児科

研究要旨

- 1) 平成 19～21 年（3 年間）の活動における最大の成果は、高インスリン血性低血糖症に対する未承認薬であったジアゾキサイドが、本薬事委員会委員の活動により平成 20 年 4 月 16 日に販売名「アログリセムカプセル 25mg」として高インスリン血性低血糖症の効能・効果で承認され、同年 6 月 13 日付けにて薬価収載されたことである。
- 2) 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 の使用量による治療効果が確認されたが未だ承認に至っていない。
- 3) 骨形成不全症の治療薬であるビスフォスフォネート製剤であるパミドロネートは、その治療効果が集積されつつあるが、海外でも承認されていない段階での国内承認は不可能に近い。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。
- 4) 低リン血症性くる病の治療薬として未承認薬である中性リン酸塩の承認に向けて、臨床治験の準備を進めることとなった。患者実態アンケート調査を実施した（平成 21 年 11 月）。
- 5) 医薬品再評価（保険既収載医薬品用）のための 12 品目、本邦未承認（海外承認）の医薬品 4 剤に関する要望書を提出した（平成 21 年）。

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 准教授
松浦 信夫	聖徳大学 児童学科教授

を検討、承認に向けての対応策を検討した。

3 年間で検討候補に挙げた薬品は、ジアゾキサイド、塩酸メトホルミン、パミドロネート、抗高脂血症薬、酢酸リュープロレリン増量、酢酸リュープロレリンキット、ボグリボース、アカルボース、グリメピリド、メチラボン、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、徐放性ハイドロコーチゾン、中性リン酸塩である。

B. 研究方法

薬剤毎に担当者を決め、情報収集と申請作業を行った。

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

A. 研究目的

平成 19～21 年間、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、未承認薬をカテゴリー別に分類し内容

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) 塩酸メトホルミン
- 3) パミドロネート
- 4) 抗高脂血症薬
- 5) 徐放性ヒドロコチゾン
- 6) 中性リン酸塩

C. 結果

1) ジアゾキサイド

平成17年度に新設された未承認薬使用問題検討会議において検討され、シェリング・プラウ社に対して治験を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、シェリング・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) 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増量、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）。

3) 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）。

- 4) 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、患者実態調査を実施し、臨床治験を行うこととなった。

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) 塩酸メトホルミン

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、1,500mgの使用量による治療効果が確認されたが、未だ承認に至っていない。有識者会議（旧小児薬物療法検討会会議）での検討を待っている段階である。

3) パミドロネート

骨形成不全症の治療薬であるビスフォスフォネート製剤であるパミドロネートは、その治療効果が集積されつつあるが、海外でも承認されていない段階での国内承認は不可能に近い。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。

4) 抗高脂血症薬

米国では2008年に家族性高コレステロール血症（FH）に対するガイドラインが改訂され、治療開始年齢が10歳から8歳へ引き下げられ、積極的な診断と治療が求められてきている。わが国においては、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ことが先決である。

5) 徐放性ヒドロコチゾン

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、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ことが可能かどうか薬事委員会委員で検討することとなった。

6) 中性リン酸塩

低リン血症性くる病の治療薬として、未承認薬である中性リン酸塩の承認に向けて、臨床治験に向けての準備を進めることとなり、患者実態アンケート調査を実施し、集計中である（平成 21 年 11 月）。

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。

F. 3 年間に作成したガイドライン

- 1) 田中弘之、他. 骨形成不全症の診療ガイドライン. 日本小児科学会誌 110:1468-1471、2006
- 2) 長谷川奉延、他. 高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドライン」成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン日本小児科学会雑誌 110:1472-1474、2006
- 3) 横谷 進、他. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から 成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン. 日本小児科学会雑誌 110:1475-1479、2006
- 4) 田中敏章、他. SGA 性低身長症における GH 治療のガイドライン. 日本小児科学会雑誌 111:641-646、2007
- 5) 佐藤浩一、他. 小児期発症バセドウ病薬物治療のガイドライン 2008. 日本小児科学会雑誌 112:946-952、2008
- 6) 田中敏章、他. ターナー症候群におけるエストロゲン補充ガイドライン. 日本小児学会雑誌 112:1048-1050、2008
- 7) 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 0.5mg）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

G. 参考論文

- 1) 田中敏章、藤枝憲二、横谷 進、他. 高インスリン血性低血糖症に対する diazoxide の有効性と安全性. 日本小児科学会雑誌 2003;107:29-34.
- 2) 長谷川奉延、田中敏章、神崎晋、他. 高インスリン血性低血糖症の診断と治療のガイドライン. 日本小児科学会雑誌 2006;110:1472-6.
- 3) 松浦信夫、竹内正弘、雨宮 伸、他. 小児 2 型糖尿病病に対するメトホルミン単独療. 糖尿病 2008 ; 51 : 427-34.
- 4) 田中弘之、田中敏章、神崎晋、他. 骨形成不全症の治療ガイドライン. 日本小児科学会雑誌 2006;110:1468-71.
- 5) Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, et al. LHRH Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1371-6.

H. 報告

- 1) 田中敏章、他：低身長男子における蛋白同化ホルモン (metenolone acetate (primobolan)) の単独投与の成長促進効果 第 42 回日本小児内分泌学会、米子市、10 月、2008
- 2) 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
- 3) 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

「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 吉社 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「小児薬物療法根拠情報収集事業」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。

2008 年度に、小児科領域での適応拡大が望まれる薬剤としてニューキノロン薬の要望書を提出した。

2009 年度に、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。

2009 年度に、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

2007 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。

2009 年度に「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「小児薬物療法根拠情報収集事業」より提出を求められた項目への回答

1. 小児医薬品に関する情報の各分科会での共有の方法

○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. コンパッションエートユース（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 1998 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エートユース医薬品があれば記載

表1. 2006年度アンケート成績

4人	リネゾリド
3人	レボフロキサシン
2人	アジスロマイシン IV、Hib ワクチン、7価肺炎球菌ワクチン、MMR ワクチン、メトロニダゾール、ポリコナゾール IV、PO
1人	不活化ポリオワクチン、組織培養日本脳炎ワクチン、23価肺炎球菌ワクチン、コリスチン IV、オフロキサシン、トスフロキサシン、レボフロキサシン IV、水痘高力価IVIG、フルコナゾール、メフロキン(マラリア)、点滴静注用ガンシクロビル、ジドブジン(HIV)、ネビラピン(HIV)、バルガンシクロビル、インフリキシマブ(RA、クローン)、タゾバクタム/ピペラシリン 肺炎、メントレキセート JIA、エタネルセプト(RA)、オセルタミビル予防投与、A型肝炎ワクチン、リボゾームアムホテリシンB、アシクロビル 脳炎量、テリスロマイシン、免疫不全に対するSTの予防投与

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かないため、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、2007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、2008年度に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

①2006年度、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していきたいと考えアンケート調査を行ったところ、表1の通りの成績であった。

薬事委員会で検討を加え、新たなプライオリティリストを作成し、2007年2月に行われた厚生労働省「小児薬物療法根拠情報収集事業」会議に提出した(表2)。

表2. 2006年度新プライオリティリスト
(2007年3月11日更新)

- | |
|------------------------------------|
| ① 注射用シプロフロキサシン(シプロキサン注)、 |
| ② 注射用および経口レボフロキサシン(クラビット) |
| ③ 注射用および経口リネゾリド(ザイボックス) |
| ④ 注射用および経口ポリコナゾール(ブイフェンド) |
| ⑤ 注射用アジスロマイシン(ジスロマック) |
| ⑥ リン酸オセルタミビル(タミフル)、 |
| ⑦ 塩酸バラシクロビル(バルトレックス)、 |
| ⑧ トシル酸トスフロキサシン(オゼックス)、 |
| ⑨ 注射用タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム(タゾシン) |

小児薬物療法根拠情報収集事業でプライオリティリストに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。クラビットについては、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、ジスロマックについては、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。しかし 2009 年度はザイボックスについては、各分科会からの要望が強く、今後検討される可能性がある。タミフルはすでに小児科領域において広く使用されている。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 月に製造承認があり 2009 年 12 月に薬価が設定された。タゾシンは、2008 年度に 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。これらのプライオリティリストにリストアップした薬剤に関する資料は 2006 年度報告書に詳細に記したので、本報告書では省略する。

② 小児用製剤開発に向けてのアンケート調査

2008 年度に熊本大学大学院医学薬学研究部薬剤情報分析学分野 入江徹美教授より依頼されていた小児用製剤開発に向けてのアンケート調査成績が 2008 年 9 月に第 18 回日本医療薬学会年会において発表された。

③ 医師会保険医療課よりの依頼

2008 年度に行われた「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用例」に関する調査協力依頼について、基本的に 2007 年度プライオリティリストにあげた医薬品に関して資料を作成し提出した。

④ 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、ボ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嵩み困っているディスプレイザブル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

2008 年度に、小児感染症領域においてはニューキノロン薬の小児への適応拡大が必要と考え、要望書を提出した(添付資料 7)。

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へ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バラミビルについて、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 8 および 9)。

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ぼ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主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(651g)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) -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1200mgを2回に分け、1回600mg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10mg/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10mg/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10mg/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