

そこで、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）実態の把握を目的にアンケート調査を行った。

## B. 研究方法

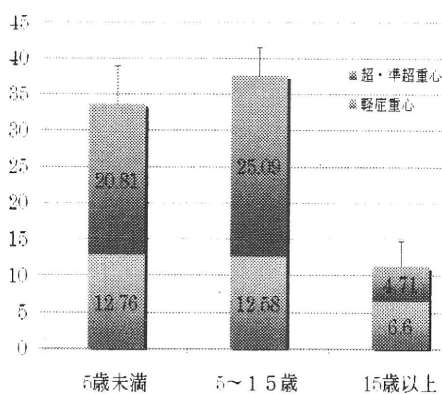
1. 重症心身障害児（者）における気管支喘息の診療（診断・治療）実態の把握のためのアンケート調査を実施。

## C. 研究結果

### 1. 気管支喘息の診断

全国、196 重症心身障害児（者）入所施設に郵送によるアンケート調査を実施し、重症心身障害児（者）における気管支喘息の実態調査を行った。119 施設より回答が寄せられた。

反復する喘鳴を認める入所者は、15 歳未満では全入所者の3割以上であり、そのうち約7割が超・準超重心（重症心身障害児（者））であった（下図）。一方15歳以上になると喘鳴を反復するのは全入所者の約1割に減少していた。



また、15 歳未満の入所者の約2割に気管支拡張薬が、約1割に吸入ステロイド薬が反復性喘鳴の治療として定時吸入を施行されており、同様に15歳以上では約1割に気管支拡張薬が約3%に吸入ステロイド薬が使用されていた（右図）。

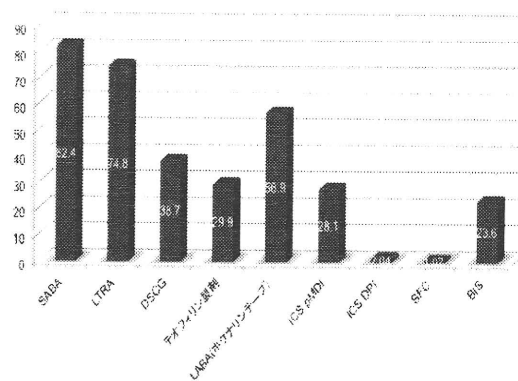
気管支喘息と診断されている入所者は、6歳未満で28%、5歳以上15歳未満で20%、15歳以上では6%と年齢によりかなり比率が異なっていた。気管支喘息の診断は、喘鳴の有無のほか、80%が $\beta$ 2刺激薬の反応性を、次いで60%がアレルギー検査の結果や前医の診断をその根拠としていた。

重症心身障害児（者）の気管支喘息診断は78%が難しいと回答しているが、治療薬の選択が難しいと回答しているのは25%に過ぎず、治療効果の判定も61%の回答者が難しくないと回答している。

### 2. 気管支喘息に対する治療

重症心身障害児（者）の気管支喘息に対して使用されている薬剤は、短時間作用型気管支拡張剤が82.4%と最も多く、次いでロイコトリエン受容体拮抗薬が74.8%、tulobuterol 貼付薬を含む長時間作用型気管支拡張薬が56.9%に使用されており、短時間作用型気管支拡張剤の使用割合が高値であることがわかる。吸入ステロイドはpMDIが28.1%、ネブライザーを用いたパルミコート懸濁液の吸入が23.6%であった。一方、神経系の症状を有することが多いと考えられる重症心身障害児（者）であるがテオフィリン製剤が約3割の気管支喘息患者に使用されていた。

これらの治療により約8割が良好にコントロールされていると回答であった。



## D. 考案

重症心身障害児（者）で気管支喘息と診断されている入所者は、5歳未満で28%、5歳以上15歳未満で20%、15歳以上では6%と年齢によりかなり比率が異なっていたが、非重症心身障害児（者）を対象とした調査結果と比べると高率であった。気管支喘息の診断は、喘鳴の有無のほか、80%が $\beta$ 2刺激薬の反応性を、次いで60%がアレルギー検査の結果や前医の診断をその根拠としていた。

診断指針の必要性が示唆された。

神経系の症状を有することが多いと考えられる重症心身障害児（者）であるがテオフィリン製剤が約3割の気管支喘息患者に使用されていた。テオフィリン製剤は痙攣が副作用として挙げられており、特に、中枢神経疾患をもつ小児には慎重投与が日本小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2008では推奨されていることから、啓発が必要と考えられた。

## E. 結論

重症心身障害児（者）で気管支喘息の診断が高率になされていた。診断指針の必要性が示唆された。

痙攣など神経疾患をもつ小児が多い重症心身障害児には慎重投与されることを啓発する必要があると考えられた。

## F. 参考資料

特になし

## G. 健康危険情報

なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1. 岡田 邦之, 宇理須厚雄; ワークショップ 重症心身障害児（者）の喘息ガイドライン, 重症心身障害児（者）気管支喘息の診断・治療の実態と問題点—重症心身障害児（者）施設へのアンケート調査より—第43回日本小児呼吸器疾患学会, 平成22年10月22日, 福岡.
2. 宮野前 健, 徳永 修; ワークショップ 重症心身障害児（者）の喘息ガイドライン, 重症心身障害児（者）の“喘息”の特徴と課題, 第43回日本小児呼吸器疾患学会, 平成22年10月22日, 福岡.
3. 森川昭廣; ワークショップ 重症心身障害児（者）の喘息ガイドライン, 重症心身障害児（者）のアレルギー学的検査からみた特徴, 第43回日本小児呼吸器疾患学会, 平成22年10月22日, 福岡.

4. 細木興亜, 長尾みづほ, 藤澤隆夫; ワークショップ 重症心身障害児（者）の喘息ガイドライン, 重症心身障害児（者）における喘息の診断, 第43回日本小児呼吸器疾患学会, 平成22年10月22日, 福岡.
5. 佐藤一樹, 西牟田敏之; ワークショップ 重症心身障害児（者）の喘息ガイドライン, 重症心身障害児（者）における気管支喘息の治療, 第43回日本小児呼吸器疾患学会, 平成22年10月22日, 福岡.

## 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 仙台市立病院、東北大学 児病態学分野

### 研究要旨

昨年度、本学会で「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の医薬品としてリストアップしたエルカルチン錠、Buphenyl、Cystagon、Cystadane、Orfadin、Zavesca、Ammonul、Carbaglu、アミュー顆粒の9医薬品を対象に適応拡大、国内開発に向けて活動を行った。エルカルチン錠に関しては平成22年10月公知申請に基づく適応拡大が承認されるという成果が得られた。未承認薬ではBuphenyl、Cystagon、Cystadaneの3品目に関して国内開発を目指す企業と本学会との間で具体的な方策について相談が始められた。欧米ではすでに長年使用され、効果も確立している薬剤であり、早期の承認が望まれる。

### 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

血症におけるレボカルニチン欠乏の改善のみであり、用量も30~60mg/kg/日と欧米に比べると低用量であるため、本学会では長年適応拡大、用量変更を要望してきた。

先天代謝異常学会は、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、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た。

これを受けて平成22年10月、公知申請に基づく適応拡大、用量変更が承認された。対象は一次性、二次性を問わずカルニチン欠乏症となり、対象疾患が大幅に拡大した。また、用量も成人にはレボカルニチン塩化物として、2.4g~3.6gを1日3回に分割経口投与し、欠乏状態に応じて適宜増減するとなった。小児では体重1kgあたり30~120mgを1日3回分割経口投与し、欠乏状態に応じて適宜増減するとなった。この用量変更により大量投与が必要である全身性カルニチン欠損症にも十分量の投与ができるようになった。

### A. 研究目的

昨年度、新たに取りまとめた先天代謝異常症領域における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」9医薬品を対象に適応拡大、国内開発に向けての活動を行った。

### B. 方法

本学会薬事委員会を中心にメール、理事会にて意見交換、情報収集を行った。また、企業側の要請に応え、適応拡大、国内開発に向けての助言を行った。Buphenylに関しては効果、安全性を評価するための臨床試験を行った。

### C. 結果

1. エルカルチン（塩化レボカルニチン）の適応拡大、用量変更について  
本剤の適応はプロピオン酸血症、メチルマロン酸

今回は新たな治験なしに、公知申請により承認されたという点で画期的であった。一方、添付文書に記載されている血漿カルニチン濃度の測定が保険収載されておらず、投与中のモニタリングが簡単にできないという問題点が残されている。今後早期の保険収載が承認される様、内保連等に働きかけたいと考えている。

カルニチン製剤に関しては今後、液剤（シロップ）と注射剤の開発が課題である。いずれの剤形も欧米では既に承認されており、特に注射剤は急性期の治療に有用であることが報告されている。

## 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

本剤の投与により、尿素サイクル以外の窒素排泄系を利用してアンモニアが処理される。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。

### ④ 進捗状況

平成 22 年シミック社より本剤の国内開発の意思表示あり。8 月より開発に向けて先天代謝異常学会との相談が開始された。

10 月 1 日シミック社が PMDA と事前相談を行い、承認には国内治験が必須との回答があった。

12 月 10 日シミック社と PMDA の治験相談が行われ、本学会より薬事委員の大浦、奥山が参加した。

## 3. Cystagon (Cysteamine bitartrate)

### ① 効能・効果

シスチン蓄積症患者に本剤を投与すると、蓄積したシスチンが体外に排泄される。

### ② 医療上の必要性

シスチン蓄積症患者に本剤を投与すると、蓄積したシスチンと結合し、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。

### ④ 進捗状況

平成 22 年マイラン社より国内開発に向けての意思表示あり、本学会と国内治験に向けて相談を開始した。本学会と共同で国内の対象患者数の把握を行い、治験の進め方を協議中である。

## 4. Cystadane (Betaine anhydrous)

### ① 効能・効果

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。

④ 進捗状況

平成 22 年レクメド社より国内開発の意思表示あり、本学会と治験に関して相談開始。特殊ミルク事務局の協力を得て患者実態調査を、また本学会評議員を対象に国内患者数の把握を行った。

5. Orfadin (nitisinon)

① 効能・効果

本剤投与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

ニチシノンではチロシン血症 1 型の症状を劇的に改善し、早期治療により肝移植を回避できる。内科的に第一選択の治療薬である。

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。

④ 進捗状況

現在意思表示の企業あり（未公表）。

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 病の中核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。

④ 進捗状況

アクテリオン ファーマシューティカルズ社が国内開発の意思を表明。

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。

④ 進捗状況

武田製薬より本剤開発に向けての相談が本学会にあった。

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。

### ④ 進捗状況

意思表示の企業あり（未公表）。

## 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。

## D. 考案

適応外医薬品の問題に関してはエルカルチン錠の公知申請による適応拡大が承認という成果が得られた。また、未承認薬問題でも従来開発企業が決まらない事態が続いていたが、昨年は Buphenyl、Cystagon、Cystadane の 3 剤について開発に向けての具体的な相談が企業から本学会に寄せられた。希少医薬品を開発することが企業にとってもメリットになるという政策が功を奏したものと考えられ、大きな前進と考えられる。

いずれの薬剤も欧米では既に長年使用され、効果も確立し、予想される副作用も明らかになっている。国内での患者数は数十人から数百名以下と考えられており、企業の負担も考えると国内での新たな治験は行わず、欧米のデータをもとに承認申請を認め、製造販売後調査などで国内情報を収集すべきである

と考える。

今後、上記 3 薬剤以外の未承認薬も開発企業が決定し、国内承認に向けての動きが進むことが望まれる。また、20 歳以上の患者には小児慢性特定疾患が適応しないこともあり、高額になると予想される医療費の対策も検討が必要である。

## E. 結論

エルカルチン錠の適応拡大、用量変更という成果が得られた。未承認薬についても開発企業が決定するなど進歩がみられた。

## F. 参考論文

なし

## G. 研究発表

1. 大浦敏博. フェニルケトン尿症の新規治療薬テトラヒドロピオプテリンの承認と課題. 第 113 回小児科学会学術集会、シンポジウム 3「小児薬物療法最近の話題—臨床研究の成果と課題」平成 22 年 4 月 23 日、盛岡
2. 大浦敏博. ビオプテン使用成績調査中間結果報告. 第 2 回 BH4 専門委員会報告会、平成 22 年 10 月 21 日、大阪

## 「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 東京都立小児総合医療センター

### 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. 根拠収集事業候補薬、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。当学会の活動により、いくつかの薬剤における小児への適応外使用の問題の解決がなされ始めた。

II. 小児における降圧薬の適応外使用の現状調査

ロサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン、イルベサルタン、テルミサルタンの使用実態についてアンケート調査を実施した。その結果、小児へのARB薬の適応外使用は幅広く行われている事が判明した。

### 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	東京都立小児総合医療センター	腎臓内科
矢田菜穂子	東京都立小児総合医療センター	臨床試験科
佐古まゆみ	国立成育医療研究センター	臨床研究センター
伊藤 秀一	国立成育医療研究センター	腎臓・リウマチ・膠原病科

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、回答を得た。その結果を分析し、さらに薬事委員会内で検討した。

### C. 結果

1. 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

### 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. 昨年まで検討してきた課題を本年も再調査し、

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. 小児薬物療法根拠収集事業候補薬、
4. 未承認薬、

2. コンパッショネートユース医薬品アンケート調査では特になし。

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)

\*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、小児薬物療法根拠収集事業への要望で取り上げている。

#### 2) 小児IgA 腎症治療ガイドライン：<http://www.jspn.jp/>

- プレドニゾロン (慢性腎炎に適応無し)
- アザチオプリン (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)

\*本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が多く、また海外でも承認がないため今後の薬事委員会での検討を留保している。

#### 4. 小児薬物療法根拠収集事業候補薬

現時点で適応取得を目指した実際の活動があり、適応取得の見込みがある程度立っている薬品を(1)～(4)の上位に並べた。続いて、開発のための必要性が高く、方法論が構築できそうな薬剤を必要性順に並べた。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た結果も加味した。

またACEI、ARBは高血圧としては既に欧米で小児薬用量の設定のあるものについて適応取得のための前向き使用実態調査が開始されている。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。

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。薬事・食品衛生審議会に申請済み。現在、結果待ち。

2) レニベース、エナラート、リシノプリル、ロサルタン：小児高血圧

日本小児循環器学会と共同で、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に開発要望をおこなったところ、さらなる検討のために国内での使用実態調査が必要とのことであった。承認に向け、現在、製薬会社6社と両学会が共同で前向きの使用実態調査を開始した。2011.6に調査終了の予定。

3) ミコフェノール酸モフェチル： 小児腎移植

現在厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業「小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究(H17-小児一般-002)」主任研究者飯島一誠で日本における用法・用量を検討を終了した、現在、適応外使用通知申請を行い結果待ち。

4) デイオバン (バルサルタン)： 小児高血圧

製薬業者(ノバルティス)が動いてくれて、小児での治験を予定している。現在、小児腎臓学会で使用実態調査実施中である。

5) カンテサルタン： 小児高血圧

ARBで唯一米国で1歳以上の承認が取得されている。わが国でも広く使用されている。現在、小児腎臓学会で使用実態調査実施中である。2)と同様の方法で開発要望可能か。

6) ミコフェノール酸モフェチル： 全身性エリテマトーデス

米国でのSLEに対する維持療法でアザチオプリンとの比較試験で有意差がでたため、ロシユがFDAに申請の予定。米国のCompendiumの一つであるDrugdexにもびまん性ループス腎炎として記



載があり、今後適応外薬品として公知申請を行う価値がある。

7) 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

古典的薬剤で、安産性も確立されており、さらに薬価も低くあまり困っていない。

8) 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

2010.11 医薬食品衛生審議会第一部会で承認された。今後、企業による承認申請が行われる。

## 5. 未承認薬

中性リン酸塩ビジクリア錠 (ゼリア新薬) 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、開発企業が決定し日本内分泌学会と共同で治験中である。

## 6. 医師主導治験希望薬

1) リツキサン : 小児難治性ネフローゼ症候群

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、順調に登録が進み、昨秋に登録が終了し、観察期間中。

2) ミゾリピン : ステロイドで治療困難な原発性

糸球体疾患による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に対して小児での適応外使用が多い。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やすく、高用量の治験を小児腎臓病学会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) 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。欧米でも適応はないが小児の難治性ネフローゼ症候群に広く使用され始めている。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。

4) ACEI、ARB : 腎保護作用、蛋白減少作用

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。臨床試験が必要であるが、高血圧症としての適応を先ず取得する。

## II. 小児におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB 薬) の適応外使用の現状調査

前記 I にも示したように、レニベース、エナラート、リシノプリル、ロサルタンについては、小児腎臓病学会、日本小児循環器学会、製薬会社 6 社と共同で前向きの使用実態調査を開始した。2011.6 に調査終了の予定であり、その結果を元に、承認への申請が行われる予定である。

しかし、その他の ARB (ロサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン、イルベサルタン、テルミサルタン) については今回の使用実態調査には含まれていない。今後、小児への使用承認が必要かを評価するため、当学会の評議員にこれら 5 剤の使用実態についてアンケート調査を実施した。

35 名からの回答を得た。結果は、それぞれの薬剤の使用人数は、ロサルタン 122 名、カンデサルタン 249 名、オルメサルタン 8 名、イルベサルタン 9 名、テルミサルタン 18 名であった。

さらに 6 歳以下の使用に限ると、ロサルタン 18 名、カンデサルタン 54 名、オルメサルタン 1 名、イルベサルタン 1 名、テルミサルタン 0 名となった。本結果からは、小児への ARB 薬の適応外使用は幅広く行われている事が判明した。

## D. 考案

98 年の大西研究班での活動以来、適応外通知の要望書、未承認薬検討会議への要望書、小児薬物療法根拠収集事業への候補薬の提出などの作業を行ってきた。当学会の活動により、いくつかの薬剤における小児への適応外使用の解決がなされ始めた。

当学会の活動により、昨年 11 月に、ステロイド

抵抗性ネフローゼ症候群に対するメチルプレドニン大量療法が医薬食品衛生審議会第一部会で承認された。今後、企業による承認申請が速やかに行われる予定である。また、頻回再発型ネフローゼ症候群に対するシクロフォスファミド療法も薬事・食品衛生審議会に申請が終了し、現在結果待ちである。ACE,ARB 製剤の小児高血圧症への使用承認に向け、国内での使用実態調査が開始された。

小児への ARB 薬の適応外使用は幅広く行われている事が判明した。欧米では、1 歳以上 6 歳未満の小児への ARB 薬の適応はカンデサルタン以外にはないが、今後わが国での ARB 薬の小児への開発が求められる。

#### E. 結論

1. 小児薬物療法根拠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。  
当学会の活動により、いくつかの薬剤における小児への適応外使用の解決がなされ始めた。
2. 小児への ARB 薬の適応外使用は幅広く行われている事が判明した。今後の小児への使用開発が求められる。

#### F. 文献

なし

「小児内分泌疾患の適応外薬品における用法及び用量の確立に関する研究」

研究分担者 日本小児内分泌学会 有坂 治 獨協医科大学医学部 小児科

**研究要旨**

前年度に続き平成 22 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。

1) 「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の例」の募集（平成 22 年 日本医師会疑義解釈委員会）に対して、前回は申請した 13 品目（グリクラジド、グリベンクラミド、グリメピリド、トルブタミド、ナテグリニド、塩酸ピオグリタゾン、パミドロン酸二ナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、メチラポン、酢酸リユープロレリンキット（1.88mg, 3.75mg）、酢酸リユープロレリンキット増量、酢酸オクトレオチド、塩酸 L-アルギニン）に加えて、今回、新たに骨形成不全症の治療薬としてのゾレドロネートを候補として申請した。次回の正式募集に合わせて申請できるように準備をする。

2) 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議候補薬」のうち、塩酸メトホルミン（大日本住友製薬）、メトピロン（ノバルティスファーマ）の 2 剤が、医療上の必要性があるということで企業への開発要請が行われることになり、酢酸リユープロリン注射増量（武田薬品）は公知申請となった。

3) 未承認薬検討委員会への対応が望まれる小児医薬品としての、低リン血症性くる病に対する経口リン酸塩製剤（ビジクリア、ゼリア新工業）は、厚労省医薬品局・審査管理課の承認を受け、治験が開始されることとなった。

4) 薬剤副作用などへの対応

ヨウ素を含まない経腸栄養剤の使用によるヨード欠乏性甲状腺機能低下症が発生する問題に対して、薬事委員としての対応を行った。

**研究協力者**

横谷 進	国立成育医療研究センター 内科系専門診療部部長
雨宮 伸	埼玉医科大学 小児科教授
田中 敏章	たなか成長クリニック
田中 弘之	岡山済生会病院 小児科部長
原田 正平	国立成育医療研究センター 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

認・適応外医薬品をカテゴリー別に分類して内容を検討した。

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。

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。

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

**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

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

小児の家族性高コレステロール血症 (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。米国小児科学会の脂質異常症のガイドライン 2008 (前回 1998 年) は、食餌療法で効果がない場合の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適応外であるので、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. 酢酸リユープロレリン増量

思春期早発症の治療薬である LHRH アナログである酢酸リユープロレリンの維持用量は、わが国では 30~90  $\mu\text{g}/\text{kg}$  と定められているが、対象年齢が高くなると最大量 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$  でも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期待される。

### 7. 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薬である。現在、下垂体 ACTH 分泌機能検査用試薬としてのみ承認されている。

### 8. 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がある。

## B. 研究方法

### 1. 中性リン酸塩

厚労省医薬品局・審査管理課に経口リン酸塩製剤 (ビジクリア, ゼリア新工業) の認可申請書を提出 (平成 21 年 10 月) し、薬事委員会が中心となり、学会評議員へ「低リン血症くる病の実態に関する一次調査を実施した (平成 21 年 11 月)。その集計結果を、第 44 回日本小児内分泌学会 (平成 22 年 10 月, 大阪) で発表した。小児腎臓病学会と連携して本件を進めていくこととなっている。

### 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。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議候補薬として申請した。

### 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。

「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の例」の募集 (平成 22 年 8 月) に対して新たにゾレドロネートを候補薬品として申請した (長谷川奉延委員)。

### 5. 酢酸リユープロレリン増量

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

現在本邦では使用できない。

#### 7. メチラポン

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議候補薬として申請した。

#### 8. 酢酸オクレオチド（サンドスタチン注射液）

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議候補薬として申請した。

### C. 結果

#### 1. 中性リン酸塩

平成 22 年 1～2 月に治験組織化、4 月にプロトコール研究会、7 月に医薬品医療機器総合機構（PMDA）に治験相談、9 月に 4 施設（大阪大学、東京都立小児総合医療センター、千葉県こども病院、神奈川県立子ども医療センター）の治験手続きを開始した。平成 22 年 11 月に患者組み入れ開始、平成 24 年 3 月承認に向けて作業を進めている。なお、学会の開発要望を受けた「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」から、ファンコニ症候群、低リン血症の両適応症についても開発要請がゼリア新薬工業に出された。

#### 2. 塩酸メトホルミン

医療上の必要性があるということで企業（大日本住友製薬）への開発要請が行われることとなった（平成 22 年 10 月）。

#### 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ている。

#### 4. パミドロネート

海外（英・米・独・仏のいずれも）で承認されていないため国内での承認は難しく進展はない。

#### 5. 酢酸リユープロレン増量

申請の結果、医療上の必要性があるということで公知申請が行われることとなった。

#### 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 年から検討を始めているが、現在中断している。

#### 7. メチラポン

申請の結果、医療上の必要性があるということで企業への開発要請（ノバルティスファーマ）が行われることとなった。

#### 8. 酢酸オクレオチド

申請は、英・米・独・仏での未承認であることからも見送られた。

### D. 考案

#### 1. 中性リン酸塩

企業で治験が開始されることとなった。

#### 2. 塩酸メトホルミン

企業での治験が開始されることとなった。

なお経口糖尿病薬のグリメピリド（サノフィ・アベンティス）は、欧米 4 カ国の承認が確認でいないということで見送りとなった（平成 22 年 10 月 21 日時点）。

#### 3. 抗高脂血症薬

昨年（平成 21 年度）と状況に変化なし。

#### 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する調査を行い、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」作成を開始した（平成 22 年 10 月）。また、海外承認の可能性のあるゾレドロネートを、改訂準備中の骨形成不全症の治療ガイドラインに書き加えることとした。

#### 5. 酢酸リユープロレン増量

平成 22 年 11 月 24 日に、厚労省医薬食品審査管理課長名で、各都道府県に公知申請が通達された。

## 6. ヒドロコルチゾン徐放製剤

平成 20 年度から進捗なし。

## 7. メチラポン

企業への開発行われる。

## 8. 酢酸オクレオチド

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議候補薬として申請している。

## E. 結論

平成 22 年度の進捗としては、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議候補薬のうち、塩酸メトホルミン（大日本住友製薬）とメトピロン（ノバルティスファーマ）の企業への開発要請が行われ、酢酸リュープロレリン（武田薬品）は公知申請となった。

平成 20 年に「医薬品再評価（保険既収載医薬品）」に要望（13 品目）していた、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害剤（ミグリトール（セイブル錠））の治験が開始されることとなった。

## その他

### 副作用への対応

1) ヨウ素を含まない経腸栄養剤の使用によるヨード欠乏性甲状腺機能低下症への対応

この問題は以前より認識されていたが、最近の事例報告を受け、学会として製造企業（大塚製薬，アポットジャパン）に対してヨウ素添加と医療現場へのリスクの伝達の徹底を要望し、同時に学会員に対する注意喚起（学会 HP 掲載（平成 22 年 12 月 24 日）および会員メール（平成 23 年 1 月 11 日））を行った。

2) 抗甲状腺剤プロピルチオウラシル（PTU）による重篤肝障害・肝移植例、死亡例の発生に関して平成 20 年 4 月に米国で公表、警告された問題であるが、薬事委員会として小児バセドウ病治療の実態調査を行った。本邦小児は治療ガイドラインで勧められているチアマゾール（MMI）が使用されており、重症肝障害例発症例は極めて少ないことが明らかとなった。

## F. 報告

- 1) 藤原 誠, 大藪恵一, 日本小児内分泌学会薬事委員会. 低リン血症性くる病の治療に関するアンケート調査 結果報告. 第 44 回日本小児内分泌学会学術集会 10 月, 大阪, 2010.
- 2) 田中敏章, 内木康博, 堀川玲子. 中枢性思春期早発症に対する性腺抑制療法における LHRH アナログの治療量の検討. 日本成長学会雑誌 16:85-92,2010.

## 「小児感染症領域における医薬品の適正使用に関する研究」

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

平成 21 年度までにプライオリティリストに挙げた薬剤の適応拡大および適応承認に向けての進行状況を確認した。また、小児科領域での必要性のある薬剤について情報収集を行った。抗インフルエンザ薬は 2010 年 10 月にラニナミビルの成人・小児における承認が得られ、続いてペラミビルの小児への用法・用量の追加が承認された。バラシクロビル、リネゾリド、ボリコナゾールについては、臨床試験を含めた開発要請がなされている。今後は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の調査を継続し、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、生物製剤について検討していく。

### 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 慶應義塾大学医学部  
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 21 年度までにプライオリティリストに挙げた薬剤の適応拡大および適応承認に向けての進行状況を確認した。また、小児科領域での必要性のある薬剤について情報収集を行った。

### C. 研究成績

#### 1. 平成 10 年度大西班の医薬品の動向

- ・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。
- ・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。

#### 2. 抗インフルエンザ薬

2010 年 3 月に、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 2010 年 3 月 1 日に厚生労働省に提出した。その結果、2010 年

10月にラニナミビルの成人・小児における承認が得られ、続いて2010年10月にペラミビルの小児への用法・用量追加が承認された。

### 3. バラシクロビル

バラシクロビルは成人領域においては単純疱疹・帯状疱疹の適応が認められているが小児での適応がない。これまで「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて検討されていたが、今般、「医療上の必要性が高い薬剤」と評価され、製薬メーカーに対して開発要請がなされた。今後の方針については現在検討中である。

### 4. リネゾリド

リネゾリド小児適応に対する未承認・適応外薬検討会議における検討の現状では、2010年8月3日開催の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」第4回検討会において、医療上の必要性が高いと評価され、企業への開発要請を行う品目にリストされた。これを受け、2010年11月以降に、厚生労働省からファイザーに開発要請が発出される見込みである。正式要請から1ヶ月以内に、企業見解を提出することが必要となる。

本件開発につき、公知申請の適用が妥当と判断されれば、開発要請から6ヶ月以内に承認申請が必要となる。また、新たな臨床試験の実施が必要と判断された場合は、開発要請から1年以内に開発着手が必要となる。

### 5. ポリコナゾール

ポリコナゾール小児適応に対する未承認・適応外薬検討会議における検討の現状では、2010年8月3日開催の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」第4回検討会において、「日本の小児における有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験成績は重要である。」と判断された。この判断を受け、2010年11月以降に、厚生労働省からファイザーに開発要請が発出される見込みである。

本件開発につき、2010年8月3日の検討会の結果を受け、開発要請から1年以内に臨床試験に着手できるよう開発を進めていく予定である。

6. 注射用アジスロマイシンについては現在成人領域での第三相試験が進行しているが、小児への適応

拡大の予定については不明である。平成22年度はマイコプラズマの長期間にわたる流行がみられた。マクロライド耐性マイコプラズマが増加しており、重症マイコプラズマに対してはミノサイクリン、キノロン薬の投与が必要とされている。しかし、ミノサイクリンは乳児への使用は問題であり、経口キノロン薬であるトスフロキサシンは小児への適応が承認されているがマイコプラズマは適応菌種と認められていない。注射用キノロンは小児への適応は認められていないため、重症マイコプラズマ感染症に対する注射用アジスロマイシンの小児適応が強く望まれている。

7. 未承認薬検討委員会への対応が望まれる小児医薬品として、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ことを昨年報告したが、国内でも開発の動きがでてきている。

### 8. 注射用クロラムフェニコール

注射用クロラムフェニコールは、2010年秋までに製造中止が検討されていたが、現在のところ製造継続が検討されているようである。材料の供給に問題があり今後の検討課題であるが、耐性菌による重症化膿性髄膜炎に対してはクロラムフェニコールの感受性および髄液移行性を考慮した場合には必要な薬剤と考えられるため、学会からも製造継続を希望している。

## D. 考案

薬剤耐性菌が増加し、肺炎等の小児呼吸感染症の難治化が問題になっているが、最近、肺炎球菌等に対して強い抗菌力を持つ小児用経口抗菌薬が、相次いで開発・発売されている。これらの新規抗菌薬においては適応疾患・適応菌種が限られており、その適正使用が問題となりつつある。これらの適応拡大を含め、また新規でない抗菌薬についても本学会として適正使用を訴えて行く必要がある。

ワクチンにおいても複数のワクチン同時接種、公費負担などの問題が前進はしているが未解決であり、



さらに本邦への新規ワクチンの導入についても今後の課題とされる。

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。

## 「小児呼吸器領域における適応外医薬品ならびに医療機器に関する研究」

研究分担者 日本小児呼吸器疾患学会 井上 壽茂 住友病院 小児科

### 研究要旨

日本小児呼吸器疾患学会薬事委員会では、運営委員会、将来構想委員会での審議に基づき、これまで適応外医薬品としての検討対象候補として挙げた薬剤につき継続的に検討を行なっている。平成22年度は（1）小児特発性間質性肺炎に対しステロイド全身投与が無効であった場合の併用薬として用いられることの多いヒドロキシクロロキンのエビデンス確立に向け前方視的に検討するため、平成22年4月から学会誌やホームページを通じ症例集積を開始した。（2）ブデソニド吸入懸濁液の適応が5歳未満に限定されていることから、5歳以上への適応拡大を図ることを目的に日本小児アレルギー学会、日本重症心身障害学会とともに重症心身障害児（者）気管支喘息診療ガイドラインの作成を含め適正使用について検討をおこなった。臨床治験に基づく成人への適応拡大申請に伴い5歳以上の小児においても適応追加となった。（3）結核治療薬であるリファンピシン、エタンブトール、エチオナミドなどがわが国では小児結核に対し、脱カプセルや錠剤の粉碎など剤形変更により用いられていることが新たに問題としてリストアップされた。（4）日本医師会より疑義解釈委員会を通じて「後発医薬品の品質等に係る情報提供について」の依頼があったので会員に対しメールによるアンケート調査を行い、一部の薬剤で臨床的問題を指摘する意見が見られた。（5）医療上不可欠であるにもかかわらず保険適応がないために自己負担で患者が購入あるいは医療機関が貸与している医療機器について検討をおこなった。

### 研究協力者

石川 悠加	国立病院機構八雲病院	小児科
岡田 賢司	国立病院機構福岡病院	小児科
岡田 邦之	おかだこどもの森クリニック	
肥沼 悟郎	慶應義塾大学医学部	小児科
土田 尚	国立成育医療センター	総合診療部
長谷川久弥	東京女子医科大学東医療センター	周産期新生児診療部

（日本小児呼吸器疾患学会薬事委員会）

であるヒドロキシクロロキン、②クループ症候群に対するブデソニド吸入液、③嚥下機能検査、気管支造影検査などにおいて気道への障害が少ないので適応外使用されている低浸透圧性非イオン性ヨード系造影剤、に加え、新たにリストアップされた④抗結核薬の剤形変更に基づく使用について検討した。また⑤ブデソニド吸入懸濁液については気管支喘息への適応が5歳未満に限定されていることから、5歳以上への適応拡大を図ることを目的に日本小児アレルギー学会、日本重症心身障害学会とともに重症心身障害児（者）気管支喘息診療ガイドラインの作成を含め適正使用についての検討を行った（詳細は日本小児アレルギー学会からの報告を参照）。その過程で、臨床治験に基づく成人喘息への適応拡大申請に伴い5歳以上の小児においても適応追加となることが決定されたが、障害児の喘鳴性疾患の鑑別、気管支喘息の診断、治療の重要性を鑑み作業の継続が

### A. 研究目的

日本小児呼吸器疾患学会では運営委員会、将来構想委員会の審議に基づき、薬事委員会が本学会関連で問題となる適応外使用薬剤ならびに医療機器に関し検討を行なっている。平成22年度はこれまで継続的に取り組んできた、①特発性間質性肺炎治療のために個人輸入により使用されているマラリア治療薬

決定された。さらに、⑥日本医師会より疑義解釈委員会を通じて「後発医薬品の品質等に係る情報提供について」の依頼があったので会員に対しメールによるアンケート調査を行いその結果を報告した。⑦医療上不可欠であるにもかかわらず保険適応がないために患者が自己負担で購入あるいは医療機関が貸与している医療機器について検討を継続的におこなった。

## B. 研究方法と結果、考案、結論

### ①ヒドロキシクロロキンについて

平成22年4月より学会誌や学会ホームページを通じて小児における特発性間質性肺炎の診断基準案、効果判定基準案を提示し症例登録制度を開始した。また、学会員以外への情報提供を期するため日本小児科学会誌に総説を寄稿し掲載した。わが国における小児特発性間質性肺炎の発症頻度は年間数例程度で、そのうち一部の例は全身性ステロイド薬が無効でヒドロキシクロロキンの併用が必要となるが、数例の問い合わせがあり対応をおこなった。今後数年かけ前方視的に症例を蓄積する予定である。

### ②⑤ブデソニド吸入液について

クループ症候群への適応追加については現在企業側は消極的であり、医療現場での使用状況も判然としないことから、引き続き情報収集をおこなう予定である。

気管支喘息に対する使用の年齢制限については前述の通り5歳以上についても解除された。しかし、重症心身障害児（者）の喘鳴性疾患の鑑別診断は容易でなく的確な気管支喘息の診断、治療が求められることから今後もガイドライン作成に向け関連学会と協同して作業を継続する予定である。

### ③非イオン性ヨード系造影剤について

上部消化管造影に際し造影剤の気道への流入が危惧される場合、あるいは気管支造影では安全性を考慮し用いられている注射用非イオン性ヨード系造影剤については当学会として今年度の進展はなかった。

### ④抗結核薬について

結核治療薬であるリファンピシン（RFP）、エタ

ンブトール（EB）、エチオナミド（TH）などがわが国では小児結核に対し、脱カプセルや錠剤の粉碎など剤形変更により用いられていることが新たに問題としてリストアップされた。

RFP は今日では抗結核治療の中樞をなす薬剤であるが、わが国においてはカプセル製剤しか存在しないため、脱カプセルし、粉末を服用させているのが実情である。欧州にはシロップ製剤が存在し、米国ではFDAのホームページ内に単シロップに懸濁して投与した場合の薬物動態が掲載されている。このような場合脱カプセルを剤形変更として問題視すべきかどうか疑問が残る。規制当局による明確な見解の提示が求められる。

EB はわが国においては錠剤のみが使用可能であり、小児では粉碎して用いられている。しかし、用法・用量は成人を対象としたもののみであり小児についての記載はない。また、乳幼児では「視力障害の早期発見が極めて困難である」という理由から原則禁忌とされ、特に必要とする場合には慎重に投与することとなっている。

TH は必ずしも頻用される抗結核薬ではないが、近年成人結核で増加している多剤耐性結核菌による感染をきたした場合、特に結核性髄膜炎などでは髄液移行性が比較的良好であることから使用が選択される場合がある。しかし、本薬剤は錠剤しかなく、しかも腸溶性フィルムコート錠であるにもかかわらず小児においては粉碎して用いられているのが現状である。

剤形変更の影響や小児における薬物動態についての情報はほとんどなく、今後このような古い薬剤についてどのように対応するか全般的な議論が必要である。

### ⑥「後発医薬品の品質等に係る情報提供について」の調査結果

平成22年11月日本医師会より疑義解釈委員会を介して、掲題の依頼があった。内容は「後発医薬品は先発医薬品と品質・有効性・安全性が同等として厚生労働大臣により承認された医薬品であり、医療保険財政改善のため使用促進が進められているが、溶出性や血中濃度が先発品と異なる品目があるので

はないか等の意見があるので、その実例を報告してほしい』というものであった。これを受け本学会では、会員を対象にメールによるアンケート調査を実施した(表1)。

表1 後発医薬品に関するアンケート調査票

後発医薬品に関するアンケート	
医療保険財政改善のため、国による後発医薬品の使用促進が進められています。先発医薬品と同等の品質・有効性・安全性が保証されていると言われてはいますが、医療現場からは様々な意見が出ています。日本医師会からの情報提供依頼に回答するとともに会員への情報提供のため <u>小児呼吸器疾患関連の医薬品に限定して以下のアンケートにご協力をお願い申し上げます。</u>	
A. 先生の医師経験年数はどれくらいですか	(1. 5年未満 2. 5~10年 3. 11~20年 4. 21年以上)
B. 先生の勤務形態は次のうちのどれですか?	(1. 病院勤務医 2. 開業医 3. その他)
C. 後発医薬品の使用について先生のお考えはいかがですか?	(1. 積極的 2. どちらでもない 3. 消極的)
D. 後発医薬品の使用についてなぜ前問の回答のように考えておられますか? (自由記載)	[ ]
E. 後発医薬品の品質等に問題があると感じておられますか	(1. ある 2. ない 3. わからない)
F. 「ある」と感じておられるのはどのような点でしょうか? (複数回答可)	1. 先発品と同等の効果があるとは言いがたい品目がある 2. 先発品と溶出性や血中濃度等が異なると思われる品目がある 3. 先発品には見られない副作用を経験した事例がある 4. 後発品に変更したことで症状が悪化したと思われる事例がある 5. その他
G. 上記の具体的な薬剤名、内容を具体的にお書きください	[ ]
H. 後発医薬品に変更してメリットがあったと感じられたことはありますか	(1. ある 2. ない 3. わからない)
I. 「ある」と感じられたのはどのような点でしょうか? (自由記載)	[ ]
ご協力ありがとうございました	