

| | | |
|----|----------|---|
| | | <p>与する。</p> <p>2、通常、0.2-0.4g/kgを3-4週間毎に投与する。</p> <p>3、通常、0.2-0.4g/kgを3-4週間毎に投与する。</p> <p>4、通常、1日0.8-1g/kgを2日に分けて（可能であれば3日以内に）投与、又は1日0.4g/kgを2-5日間投与する。</p> <p>5、通常、0.4g/kgを3~7日間投与する。</p> <p>6、通常、アスピリン併用のもと、1.6-2g/kgを2-5日間に分けて静脈内投与、又は2g/kgを1回静脈内投与する。</p> <p>7、（感染症の治療及びGVHDの予防）0.5g/kgを移植後3カ月毎週投与する。 （抗体産生不全）0.5g/kgを血清値が正常となるまで毎月投与する。</p> |
| | 備考 | |
| 独国 | 販売名（企業名） | Privigen(CSL Behring) |
| | 効能・効果 | <p><u>1、原発性免疫不全症候群（PID）</u></p> <p>2、多発性骨髄腫及び慢性リンパ性白血病における重篤な続発性低ガンマグロブリン血症</p> <p>3、小児における後天性免疫不全症候群</p> <p>4、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）</p> <p>5、ギランバレー症候群</p> <p>6、川崎病</p> <p>7、同種骨髄移植（感染症の治療及びGVHDの予防、抗体産生不全）</p> |
| | 用法・用量 | <p><u>1、通常、0.2-0.8g/kgを2-4週間ごとに投与する。</u></p> <p>2、通常、0.2-0.4g/kgを3-4週間毎に投与する。</p> <p>3、通常、0.2-0.4g/kgを3-4週間毎に投与する。</p> <p>4、通常、1日0.8-1g/kgを2日に分けて（可能であれば3日以内に）投与、又は1日0.4g/kgを2-5日間投与する。</p> |

| | | |
|----|----------|--|
| | | <p>5、通常、0.4g/kgを3-7日間投与する。</p> <p>6、通常、アスピリン併用のもと、1.6-2g/kgを2-5日間に分けて静脈内投与、又は2g/kgを1回静脈内投与する。</p> <p>7、(感染症の治療及びGVHDの予防)0.5g/kgを移植後3カ月毎週投与する。 (抗体産生不全)0.5g/kgを血清値が正常となるまで毎月投与する。</p> |
| | 備考 | |
| 仏国 | 販売名(企業名) | Privigen(CSL Behring) |
| | 効能・効果 | <p><u>1、原発性免疫不全症候群(PID)</u></p> <p>2、多発性骨髄腫及び慢性リンパ性白血病における重篤な続発性低ガンマグロブリン血症</p> <p>3、小児における後天性免疫不全症候群</p> <p>4、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)</p> <p>5、ギランバレー症候群</p> <p>6、川崎病</p> <p>7、同種骨髄移植(感染症の治療及びGVHDの予防、抗体産生不全)</p> |
| | 用法・用量 | <p><u>1、通常、0.2-0.8g/kgを2-4週間ごとに投与する。</u></p> <p>2、通常、0.2-0.4g/kgを3-4週間毎に投与する。</p> <p>3、通常、0.2-0.4g/kgを3-4週間毎に投与する。</p> <p>4、通常、1日0.8-1g/kgを2日に分けて(可能であれば3日以内に)投与、又は1日0.4g/kgを2-5日間投与する。</p> <p>5、通常、0.4g/kgを3-7日間投与する。</p> <p>6、通常、アスピリン併用のもと、1.6-2g/kgを2-5日間に分けて静脈内投与、又は2g/kgを1回静脈内投与する。</p> <p>7、(感染症の治療及びGVHDの予防)0.5g/kgを移植後3カ月毎週投与する。 (抗体産生不全)0.5g/kgを血清値が正常となるまで毎月投与する。</p> |

| | | |
|----|----------|---|
| | | |
| | 備考 | |
| 加国 | 販売名（企業名） | Privigen(CSL Behring) |
| | 効能・効果 | 1、 <u>原発性免疫不全症候群（PID）及び続発性免疫不全症候群（SID）</u> 2、特発性血小板減少性紫斑病（ITP） |
| | 用法・用量 | 1、 <u>通常、200-800mg/kgを3-4週間ごとに静脈内に投与する。</u> 2、通常、1日1g/kgを2日間連続して静脈内に投与する。 |
| | 備考 | |
| 豪国 | 販売名（企業名） | Privigen(CSL Biotherapies) |
| | 効能・効果 | 1、 <u>原発性免疫不全症候群（PID）</u> 2、多発性骨髄腫及び慢性リンパ性白血病における重篤な続発性低ガンマグロブリン血症 3、小児における後天性免疫不全症候群 4、特発性血小板減少性紫斑病（ITP） 5、ギランバレー症候群 6、川崎病 7、同種骨髄移植（感染症の治療及びGVHDの予防、抗体産生不全） |
| | 用法・用量 | 1、 <u>通常、0.2-0.8g/kgを2-4週間ごとに投与する。</u> 2、通常、0.2-0.4g/kgを3-4週間毎に投与する。 3、通常、0.2-0.4g/kgを3-4週間毎に投与する。 4、通常、1日0.8-1g/kgを2日に分けて（可能であれば3日以内に）投与、又は1日0.4g/kgを2-5日間投与する。 5、通常、0.4g/kgを3-7日間投与する。 6、通常、アスピリン併用のもと、1.6-2g/kgを2-5日間に分けて静脈内投与、又は2g/kgを1回静脈内投与する。 7、（感染症の治療及びGVHDの予防）0.5g/ |

| | | | |
|---|---|---------------------------------------|--|
| | | | kgを移植後3カ月毎週投与する。 (抗体産生不全)0.5g/kgを血清値が正常となるまで毎月投与する。 |
| | | 備考 | |
| <p>欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p> | <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 | | |
| | 〔欧米等6か国での標準的使用内容〕 | | |
| | | 欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線) | |
| | 米国 | ガイドライ ン名 | |
| | | 効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所) | |
| | | ガイドライン の根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | 英国 | ガイドライ ン名 | |
| | | 効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所) | |
| | | ガイドライン の根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | 独国 | ガイドライ ン名 | |
| | | 効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所) | |

| | | | |
|----|--|---|--|
| | | ガイドライン の根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| 仏国 | | ガイドライ ン名 | |
| | | 効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所) | |
| | | ガイドライン の根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | | | |
| 加国 | | ガイドライ ン名 | |
| | | 効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所) | |
| | | 用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所) | |
| | | ガイドライ ンの根拠論 文 | |
| | | 備考 | |
| 豪州 | | ガイドライ ン名 | |
| | | 効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所) | |
| | | 用法・用量 (または用 | |

| | | |
|--|-------------------------|--|
| | 法・用量に関連 のある記載箇 所) | |
| | ガイドライ ンの根拠論 文 | |
| | 備考 | |

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

オランダのエルゼビアサービスが運営する EMBASE を用いて検索を行った。EMBASE は米国の国立衛生研究所の文献データベース Pub Med もカバーしている。検索期間は 2011 年までのものとした。

上記において、免疫グロブリン製剤の PID に対する効果について多数報告されているため、それらについては既に公知であると考えた。よって本要望書においては、特に要望薬に関する記載のある文献を中心に記載した。

<海外における臨床試験等>

1) 要望薬の有効性と安全性について示した文献を以下に記載する。

Stein M.R. et. al. Safety and efficacy of Privigen®, a novel 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use, in patients with primary immunodeficiencies. (Journal of Clinical Immunology 2009 29:1 (137-144))

目的：原発性免疫不全症候群（PID）において、10%濃度の液状の静注用人免疫グロブリンである要望薬の有効性と安全性について評価した。

方法：定期的に免疫グロブリンの補充療法を必要とする分類不能型低ガンマグロブリン血症（CVID）（21名の男性）及びX連鎖（ブルトン型）無ガンマグロブリン血症（XLA）（34名の女性と25名の男性）の患者80名に対して、12か月の期間にわたり3-4週間に一回要望薬を200-888mg/kg投与した。プライマリーエンドポイントは年間の急性重症細菌性感染発生頻度とした。

結果：6例の急性重症細菌性感染があったが、年間発生頻度は0.08であった。血清IgGトランプ値は8.84-10.27g/Lであった。またグロブリンの投与は1,038回行われ、最大投与速度は8.0 mg/kg/minであった。投与後72時間以内の有害事象は9%であった。

結論：要望薬はPIDにおける定期的なグロブリン補充療法に効果があることが示唆された。

2) 要望薬の安定性について示した報告を以下に記載する。

Cramer M.et. al. Stability over 36 months of a new liquid 10% polyclonal immunoglobulin product (IgPro10, Privigen) stabilized with L-proline. (Vox Sanguinis 2009 96:3 (219-225))

背景：要望薬は L-プロリンを添加剤とした静注用人免疫グロブリン製剤である。その安定性を評価した。

方法：要望薬を 25℃で 36 ヶ月間のコンディションでコントロールし、物理学的、生物学的、免疫学的パラメータより評価した。

結果：要望薬は 25℃の条件下であり 36 ヶ月間安定性を維持した。また IgG の純度も 98% と高かった。さらに IgG の凝集体も確認されなかった。生物学的評価においても、抗体並びに FC 機能が失われることはなかった。

結論：要望薬は 36 カ月間 25℃でも安定性を保つことができた。

<日本における臨床試験等>

該当なし

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

原発性免疫不全症候群における静注用人免疫グロブリンの効果については既に公知であるため割愛した。

以下に要望薬に関する記載のあるものを (1) で示した報告以外について記載した。

1) Church J.A .et al. Efficacy and safety of privigen in children and adolescents with primary immunodeficiency. (Pediatric Asthma, Allergy and Immunology 2009 22:2 (53-61))

要望薬は原発性免疫不全症 (PID) の患者に投与される、L-プロリンを添加剤とした 10% 静注用人免疫グロブリン製剤である。

3-11 歳 19 人と、12-15 歳 12 人において、要望薬 200-741 mg/kg を 12 ヶ月間、最大投与速度 8mg/kg/min で投与した (一部 13 人が extension study として 12mg/kg/min で投与した)。Primary endpoint を Acute serious bacterial infections(aSBI)の年間発生頻度とした。

結果、aSBI の年間発生率は 3-11 歳の群で 0.12%、12-15 歳の群で 0.10%であった。3 人の患者がそれぞれ 1 回 aSBI を経験したが治療を継続した。学校の欠席日数 (3-11 歳の群で 11.5 日、12-15 歳の群で 4.8 日) 及び入院した日数 (3-11 歳の群で 0.53 日、12-15 歳の群で 0 日) も少なかった。また、要望薬は投与速度の面からも有用であった。投与に起因する一時的な副作用の割合は 0.18 であった。1 名の患者が副作用により投与中止した。

これらにより、要望薬は aSBI を含む感染症の発生率を下げることに寄与することを示唆した。

2) Wasserman R.L.et. al. Pharmacokinetics of a new 10% intravenous immunoglobulin in patients receiving replacement therapy for primary immunodeficiency. (European Journal of Pharmaceutical Sciences 2009 37:3-4 (272-278))

分類不能型低ガンマグロブリン血症 (CVID) 及びX連鎖 (ブルトン型) 無ガンマグロブリン血症 (XLA) の患者における、要望薬の薬物動態を評価した。

患者は 4 カ月以上要望薬の投与 (中央値 444 mg/kg、3~4 週間に一度) を行った。

IgG 血清濃度は投与前の 10.2g/l から投与後の 23.2 g/l と増加した。また半減期は 36.6 日であった。また IgG のサブクラスにおいては IgG1 で 33.2 日、IgG2 で 36.3 日、IgG3 で 25.9 日、IgG4 で 36.4 日であった。また特異抗体 (CMV、破傷風等) の半減期は 22.3-30.5 日であった。

要望薬の 3-4 週間に一度の投与は、十分に IgG、IgG サブクラス及び特異抗体の血清濃度維持に寄与することを示唆している。

3) Sleasman J.W. et. al. Tolerability of a new 10% liquid immunoglobulin for intravenous use, privigen®, at different infusion rates. (Journal of Clinical Immunology 2010 30:3 (442-448))

目的：要望薬はプロリンを安定化剤とした 10%濃度の静注免疫グロブリンである。その投与速度を評価するため、45 名の原発性免疫不全症候群 (PID) の患者において open-label、single-arm で多施設研究を行った。

方法：投与速度については prospective には割り付けず、8mg/kg/min の投与群と 12mg/kg/min の投与群とで評価を行った。

結果：23 名が 12mg/kg/min で投与を受けたが 8mg/kg/min の投与群と比較して投与に起因する一時的な副作用の割合は増加しなかった。副作用の発生した投与の割合は 12mg/kg/min 群で 0.079 [97.5% confidence interval (CI) 0.114] に対して 8mg/kg/min 群で 0.211 [97.5% (CI) 0.267] であった。副作用の多くは頭痛であった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

免疫グロブリン製剤の標準的治療としての記載は多数ある。

Ochs et al. Primary immunodeficiency diseases, 2nd Ed, 2006 中の

Antibody Deficiencies の Administration of intravenous immunoglobulin に

A few investigators have given high concentrations (9%-12% solutions) infused rapidly over a period of 20-40 minutes. This rapid rate can be tolerated by some but not all patients.

との記載あり。

<日本における教科書等>

免疫グロブリン製剤の標準的治療としての記載は多数ある。

高濃度静注免疫グロブリンとしての記載はなし。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

静注免疫グロブリン製剤は、抗体産生不全を伴う原発性免疫不全症患者にとって生命を守るのに必須の薬剤(EML: Essential Medicines List)のひとつであると WHO により認定されている。また、欧州免疫不全症学会によるガイドラインにおいても、原発性免疫不全症に対する静注免疫グロブリン補充療法は抗体産生不全症の必須治療とされている。

その他に代表的なものとして FDA のガイドラインを示す。

Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (Human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research June 2008)

<日本におけるガイドライン等>

“難病情報センター 原発性免疫不全症候群 診断・治療指針” 中に以下の記載あり

1) 体液性免疫不全を主とする疾患

治療：無または低ガンマグロブリン血症を呈するばあいは、静脈注射用免疫グロブリン (IVIG) 製剤による補充療法が不可欠である。気管支拡張症などの肺合併症の進行を防ぐには、適正な抗菌薬治療に加え、血清の IgG トラフ値 500 mg/dl 程度に維持することが望ましく、3-4 週毎に 200-600 mg/kg (平均 400 mg/kg) を投与する。IgG サブクラス欠損症などの一部では易感染性を伴う例があり、免疫グロブリン補充療法が必要となることがある。

予後：IVIG 製剤による免疫グロブリン大量投与が可能になり、予後は著しく改善された。XLA では成人に達する例も次第に増加しているが、X 連鎖高 IgM 症候群や CVID にみられる日和見感染、自己免疫様疾患や悪性腫瘍の高頻度の合併など問題も多い。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

該当なし

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

“原発性免疫不全症候群（PID）”とした。

現在本邦においては“低ならびに無ガンマグロブリン血症”の範疇に PID が含まれて適応を取得している。

要望薬の承認国においては“原発性免疫不全症候群（PID）”で適応を取得していることから、本要望書においては承認国に合わせて記載した。

<要望用法・用量について>

“通常、200-800mg/kg を 3~4 週間ごとに投与する。患者の状態に応じて適宜増減する”とした。

現在本邦においては、“通常、1 回人免疫グロブリン G として 200-600mg/kg 体重を 3-4 週間間隔で投与する。患者の状態に応じて適宜増減する。”としている。

要望薬の承認国においては“通常、200-800mg/kg（あるいは 0.2-0.8g/kg との記載する国もあり）を 3-4 週間ごとに投与する”で適応を取得していることから、本要望書においては承認国に合わせて記載した。

<臨床的位置づけについて>

2011 年 7 月までに既に世界 42 カ国で承認されており標準的療法に位置づけられていることから、本邦においても標準的療法に位置づけられるものとする。

現在本邦で使用されている静注用人免疫グロブリン製剤の 2 倍の濃度であることから、薬剤投与時間の大幅な短縮が期待される。従って患者の負担も軽減され、QOL の改善に大きく寄与するものであるとする。

最終的な本邦での臨床的位置づけについては、日本人での使用経験を踏まえて判断すべきであるとする。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

世界 42 カ国で承認されており十分な安全性と効果の実績があり、それらについては既に公知であるものとする。よって追加試験は不要だと思われる。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<海外における臨床試験等>

1) Stein M.R. et. al. Safety and efficacy of Privigen®, a novel 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use, in patients with primary immunodeficiencies. (Journal of Clinical Immunology 2009 29:1 (137-144))

2) Cramer M.et. al. Stability over 36 months of a new liquid 10% polyclonal immunoglobulin product (IgPro10, Privigen) stabilized with L-proline. (Vox Sanguinis 2009 96:3 (219-225))

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Church J.A .et al. Efficacy and safety of privigen in children and adolescents with primary immunodeficiency. (Pediatric Asthma, Allergy and Immunology 2009 22:2 (53-61))

2) Wasserman R.L.et. al. Pharmacokinetics of a new 10% intravenous immunoglobulin in patients receiving replacement therapy for primary immunodeficiency. (European Journal of Pharmaceutical Sciences 2009 37:3-4 (272-278))

3) Sleasman J.W. et. al. Tolerability of a new 10% liquid immunoglobulin for intravenous use, privigen®, at different infusion rates. (Journal of Clinical Immunology 2010 30:3 (442-448))

4

<海外におけるガイドライン>

Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (Human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research June 2008)

<日本におけるガイドライン>

“難病情報センター 原発性免疫不全症候群 診断・治療指針“

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/254>

「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 23 年度は以下について検討を行った。(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、年に数例程度の新登録例を蓄積中である。(2) ブデソニド吸入懸濁液の適応拡大を目的に開始した日本小児アレルギー学会、日本重症心身障害学会と協同の重症心身障害児（者）気管支喘息診療ガイドラインの作成を継続し公表に向け準備中である。(3) 結核治療薬であるリファンピシン、エタンブトール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おり、使用頻度の高いリファンピシン、エタンブトールについて「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第 2 回募集」に資料を提出した。(4) 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。(5) フランス、イタリアにおけるカルボシステインの乳幼児への使用が禁忌となった問題について本邦での対応について検討を行った。

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)

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 23 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のヒドロキシクロロキシン、②喘息治療薬であるブデソニド吸入懸濁液の 5 歳以上への適応拡大は図ることを目的にはじめた日本小児アレルギー学会、日本重症心身障害学会協同による重症心身障害児（者）気管支喘息診療ガイドラインの作成、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、④抗結核薬であるリファンピシン、エタンブトールの剤形変更に基づく使用、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行った。また、新たに ⑥フランス、イタリアにおいてカルボシス

テインの乳幼児への使用が禁忌となったとの情報を得て、詳細把握を試みるとともに本邦での対応について検討を行った。

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するとともに、日本小児科学会誌に総説を寄稿し学会員以外への情報提供につとめている。これまで年に数例程度の新登録があり、今後数年かけ前方視的に症例を蓄積し、ヒドロキシクロロキンのわが国における臨床的位置付けを明確にする予定である。

② ブデソニド吸入液について

ブデソニド吸入懸濁液の気管支喘息に対する使用の年齢制限については解決したが、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確かな気管支喘息の診断、治療が求められることからガイドライン完成に向け関連学会と協同して作業を継続し、近日中に公表できる状態にこぎつけた。（詳細は日本小児アレルギー学会から報告）

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のうちイオヘキソール（商品名オムニパーク）は米国において消化管通過検査薬として商品化されているので、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第2回募集」に向け、資料作成を試みたが、わが国における取り扱い企業からは開発の予定がないとの連絡を得た。また、臨床的には幅広く使用されている実態があるにもかかわらず、エビデンスとなる文献、資料はほとんど入手できなかったため提出を断念した。

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）などは

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ので、小児での使用頻度が比較的高いRFP、EBについて「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第2回募集」に向け資料作成を行った。

RFPは今日では抗結核治療の中核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。また、小児用量は添付文書上に記載されていない。米国ではシロップに懸濁して投与した場合の薬物動態の妥当性にに基づき具体的なシロップへの剤形変更の方法が記載されている。また、小児での使用推奨量も明記されている。以上の点について必要書類を添付の上応募し、候補薬としてリストアップされた。

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。しかし、最新の国際ガイドラインでは耐性菌増加に伴ない感受性が不明な場合にはEBを加えた標準的治療が推奨されており、小児においても必ずしも使用頻度の低い薬剤ではない。欧米においても錠剤以外の剤形の存在は確認できなかったが、小児用量の明確化を期し「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第2回募集」に応募した。

⑤ 保険適応外で用いられている医療機器について

これまで本学会は吸入療法に不可欠であるネブライザー吸入器ならびに吸入補助器具としてのスパーサーについて検討を続けてきた。日本小児アレルギー学会は日本アレルギー学会とともにスパーサーを用いた吸入ステロイド療法の普及を臨床現場における最優先課題と判断し、乳幼児吸入ステロイド療法管理指導料の新規保険導入を要望している。しかし、スパーサー使用は単に吸入ステロイド療法に限定されるものではなく吸入療法全

般の問題であり、医療機器として保険適応されることが望ましいと考える。製薬企業から行われているスパーサー無償提供は平成24年3月で一斉に中止されるとのことである。速やかな保険適応が進まない場合には市販スパーサーを患者負担で自己購入するように指導しなければならないため、加圧噴霧式定量吸入器（p-MDI）の適正使用が躊躇される例が現れる可能性がある。また、従来よりネブライザー吸入を行う場合は薬剤噴霧に必要なコンプレッサーをはじめとする吸入機器を自己負担で購入するか医療機関からの貸し出しにより実施している。症状予防や発作時の症状軽減目的に使用されることで喘息患者の QOL 向上に有用であるばかりでなく、救急受診が減じるなどの全般的医療費節減にも貢献している治療法である。米国では吸入機器の購入に際し保険適応があるためネブライザー吸入療法が普及しているといわれている。わが国においても積極的に吸入療法を拡大していくための方策が望まれる。

在宅医療の推進に伴い、在宅酸素療法や在宅人工呼吸療法を受ける患者数が増加している。しかし、その実態を把握するための調査は近年全く行われていない。安全な在宅医療を保証し患者の QOL 向上を図るために様々な努力が払われているが、周辺医療機器や消耗品などは一括して管理料として請求せざるを得ないため、超過分については患者による自己負担あるいは医療機関の負担増となっている。そこで昨年度より当学会では在宅酸素療法については日本医療ガス工業会の協力の下に施設対象アンケートの実施、在宅人工呼吸療法については医療機器工業会の協力を得て実施予定の日本呼吸療法学会の調査結果を参考に解析を進めるために関係機関との意見調整を行い、実態把握ならびに保険適応外医療機器の問題を明らかとするための準備を開始した。しかし、情報保護の観点から資料提供が制限されており、十分な解析が困難な状況にあるので今後は独自の追加調査を検討中である。

⑥ カルボシステインについて

2010年フランスならびにイタリアの規制当局は気道感染時のカルボシステインとアセチルシステインは有効性が確認されていないにもかかわらず逆に喀痰量を増加させ急性呼吸障害を増強させる可能性があるとして2歳未満の乳幼児での使用を禁忌としたと報告している²⁾。フランス国内の医師ならびに薬剤師によりファーマコビジランスシステムに1989-2008年に登録された6歳未満の呼吸器関連の薬剤による副反応を経験した59症例について解析したところ、98%は2歳未満で、喀痰の増加や嘔吐、気道感染中の呼吸障害の増強、呼吸困難、咳嗽の増強や遷延化、気道狭窄が認められ、86%は入院治療または入院治療の延長が必要となり肺浮腫のためと考えられる死亡例が1例確認されたと言うのが根拠となっている。

カルボシステインはわが国においても小児科領域で広く使用される薬剤であり、今後のわが国における対応は慎重な判断を要する。第44回日本小児呼吸器疾患学会の開催に際し、薬事委員会、運営委員会において報告し副反応経験の有無を確認したが経験者は皆無であった。しかし、今後本学会としてさらに広範な調査を行い、わが国における実態を把握する方向で活動することが確認された。

C. 参考文献

1. 肥沼悟郎. 小児特発性間質性肺炎の現状と課題. 日児誌 2010; 114 : 937-945
2. Mallet P, et al. Respiratory paradoxical adverse drug reactions associated with acetylcysteine and carboxycysteine systemic use in paediatric patients: a national survey. *ProS One* 6: e22792 (Epub 2011 Jul 27)

「小児栄養消化器肝臓病領域における未承認薬の
適応拡大にむけての安全性・有効性の根拠情報の収集と対応」

研究分担者 日本小児栄養消化器肝臓学会 河島 尚志 東京医科大学 小児科

研究要旨

前年度より引き続き、小児栄養消化器肝臓病領域における薬剤の小児適応拡大を目標に活動した。①ガイドライン作成（新規には便秘ガイドライン）、②ガイドラインに使用される薬剤の小児領域でのエビデンスの収集ならびに要望書提出、③HB ワクチン接種時期の緩和の要望書提出を行った。具体的に、潰瘍性大腸炎、クローン病の治療ガイドライン、ピロリ菌除菌のガイドライン、胃食道逆流のガイドライン、B型・C型肝炎ガイドライン中の未承認薬の小児適応拡大を目標とした。潰瘍性大腸炎、クローン病にたいするメサラジンの小児適応は認可され、市販後の調査として身長や内分泌系への調査を行った。また、胃食道逆流の薬剤で小児適応薬としてH₂ブロッカーの薬品はないため、適応に向けてエビデンス収集のために有効性検討と血中濃度測定を行い、1薬剤の小児適応が認められた。引き続き剤形変更で散剤の要望をメーカーにお願いした。又、HB ワクチンの接種時期やピロリ菌除菌に関しての、小児未承認薬の適応拡大の要望を提出した。

共同研究者

乾 あやの 済生会横浜市東部病院 小児科
虻川 大樹 宮城県立こども病院 総合診療科
今野武津子 札幌厚生病院 小児科
（日本小児栄養消化器肝臓学会薬事委員）

オリティリスト参照）

- ③ ガイドライン記載薬剤について個別に薬品会社と交渉（ウルソデオキシコール酸、ミノファージェンシー、レミケード、イムラン）
- ④ HB ワクチンの接種時期を海外での生下時からの接種ガイドラインならびに根拠論文の収集
- ⑤ 開発要望書として、ピロリ菌除菌のための小児における PPI, CAM, アモキシリン、メトロニダゾールの海外でのエビデンスならびに認可状況の調査

A. 研究目的

小児栄養消化器肝臓病領域における使用薬剤の小児薬用量の設定と小児適応を推進する。

B. 研究方法

- ① 昨年の調査結果から小児薬用量の設定ならびに本邦での安全性調査を行い、メサラジン（薬品名ペンタサ）が製薬会社より小児での適応拡大について申請。この際、適応拡大後も内分泌系（身長・2次成長）を調査する。
- ② 小児栄養消化器肝臓病領域のガイドライン作成の依頼ならびに作成されているガイドラインの使用されている薬剤の小児適応の確認（プライ

C. 研究結果

- 1. メサラジンが製薬メーカーより小児適応を申請し、小児の適応が潰瘍性大腸炎、クローン病に関して認可された。市販後調査として成長への影響を10年間（前方視的に4年、後方視的に6年）行い現在も継続研究中。
- 2. アルタット（H₂ブロッカー）の小児の用法・

用量追加ならび小児剤形の準備のため、薬品メーカーとの共同でPKテスト、PDテストを行い、十分な結果を得たため、当局に申請し、小児申請が認可された。以降、散剤がないため、薬品メーカーに開発要請した。(文献8参照)

3. インフリキシマブの小児IBD疾患の使用と適応について治験計画を行い、平成24年度から多施設での治験を開始予定。
4. ピロリ菌除菌使用薬剤の小児適応について検討 CAM、PPI、アモキサシリン、メトロニダゾールについて、小児適応の要望書を厚生労働省医政局に提出した。(資料2)
5. HBワクチンの接種時期を生下時より行うよう要望書を厚生労働省医政局に提出した。(資料2)

D. 考案

小児領域での適応拡大には症例の集積ならびにエビデンスを得られることが重要である。消化器系の薬剤であることから、安全性の検討は将来にわたり必要であることから、薬剤の小児適応に関しては、エビデンスや安全性の確認に多大な労力と時間を要すると考えられた。

E. 結論

ワーキンググループによるガイドライン作成と薬品会社の協力が最も小児の適応拡大に有用であるが、安全性への情報収集が必要と考えられた。

F. 参考論文

1. 今野武津子. 上原H.pylori賞優秀賞受賞論文: 小児のH.pylori除菌治療成績—クラリスロマイシン耐性をいかに克服するか— 日本ヘリコバクター学会誌 2011; 12(2): 30-32
2. Tsunoda T, Inui A, Etani Y, Kiyohara Y, Sugiura T, Ito K, Miyazawa R, Nagata I, Ida S, Fujisawa T. Working Group for the Study

of Pegylated Monotherapy for Children with Chronic Hepatitis C in the Japan Society of Pediatric Hepatology.

Efficacy of pegylated interferon- α 2a monotherapy in Japanese children with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2011; 41: 399-404.

3. Sugiyama M, Inui A, Shin-I T, Komatsu H, Mukaide M, Masaki N, Murata K, Ito K, Nakanishi M, Fujisawa T, Mizokami M. Easy-to-use phylogenetic analysis system for hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2011; 41: 936-945.
4. Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. [Prevention of mother-to-child and intrafamilial transmission in hepatitis B virus infection]. *Nihon Rinsho*. 2011; 69(Suppl 4): 390-396. (in Japanese)
5. Tomomasa T, Tajiri H, Kagimoto S, Shimizu T, Yoden A, Ushijima K, Uchida K, Kaneko H, Abukawa D, Konno M, Maisawa S, Kohsaka T, Kobayashi A. Japanese Study Group for Pediatric Ulcerative Colitis. Leukocytapheresis in pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 34-39.
6. 河島尚志、西亦繁雄、森地振一郎. 特集 胆汁うっ滞—診療の最先端— 薬剤性胆汁うっ滞小児内科. 2011; 43: 1056-1060
7. 河島尚志、五百井寛明、柏木保代、森地振一郎. 特集 抗ウイルス薬の進歩とその使い方 RSウイルス. 小児科 2011; 52: 1111-1116
8. 豊田茂、河島尚志、中村秀文. 小児における医薬品の適応拡大にむけて. 小児科臨床 2011; 64: S1-5

資料1. 提出プライオリティリスト

| 要望医薬品 | 要望内容の概要 (効能・剤形等) | 要望年齢 | 学会内 優先 順位 | カテゴリー分類 | | 備考 |
|---------------------------|--|---|-----------------|--------------------|--------------|--|
| | | | | 医薬品の 類型 | 優先度 (アイウ) | |
| ウルソ デオキ シコー ル酸 | 胆汁うっ滞に 伴う肝疾患の 利胆、慢性肝 疾患における 肝機能改善 | 新生児以 上 | 1 | 2) - (ア) - ② | ①①③ | 世界52カ国において使用され、明 らかに肝移植や死亡の時期を遅ら せるエビデンスのある薬剤である。 すでに小児の教科書レベルに量も 記載されている。 |
| ランソ プラゾ ール | 胃潰瘍・十二 指腸潰瘍にお けるヘリコバ クター・ピロ リに除菌・ GER | GER 新 生児以上 ヘリコバ クター・ ピロリ除 菌 5 歳以上 | 2 | 1) - (イ) - ② | ①①③ | 多くの内外の国にヘリコバクタ ー・ピロリ除菌 のガイドライン〔小 児を含め〕に記載され、使用されて いるにもかかわらず小児適応がない。 また、GEF の治療ガイドライン に記載されているが、OD錠である こと、適応外使用を多数国内で使用 されている。 |
| ファモ チジン | GER、胃炎、 逆流性食道炎 | 全小児例 | 3 | 2) - (イ)-① | ①③③ | 米国等では小児の適応を有してい るが、国内では小児の臨床試験が未 実施のため適応を取得していない |
| PEG-イ ンター フェロ ン | C型慢性肝炎 | 全小児例 | 5 | 3) - (ア) | ①②① | 有用性は高く、エビデンスのある論 文はあるが、18歳以下での安全 性・有用性は不明との記載あり。国 内での使用例は現在ごく少数だが、 いずれ使用されているIFNがすべて この製剤に変更になる。 |
| リバピ リン | C型慢性肝 炎、慢性肝疾 患に肝機能改 善 | 全小児例 | 6 | 2) - (イ) - ② | ①②① | 有用性は高く、PEG-IFN との併用 でエビデンスのある論文はあるが、 18歳以下での安全性・有用性は不 明との記載あり。国内での使用例は 非常に少ない。 |
| ラミブ ジン | B型肝炎 | 全小児例 | 7 | 2) - (イ) - ② | ①②② | B型肝炎の経口薬として唯一の薬剤 であり、海外での有用性が言われて いると同時に国内でのエビデンス が証明されつつある。エビデンスレ ベルでIbの論文があり、またFDA は2歳以上の小児で承認している。 |
| インフ リキシ マブ | クローン病 | 全小児例 | 8 | 4) | ①①① | 小児の適応もあるが安全性が確認 されていないとの効能記載となっ ている。 |
| アザチ オプリ ン(イム ラン) | 潰瘍性大腸 炎・自己免疫 性肝炎・クロ ーン病 | 全小児例 | 9 | 2) - (イ) - ② | ①②③ | 自己免疫性肝炎において治療指針 において一般にステロイドと併用 し、すでに汎用されている。また、 潰瘍性大腸炎・クローン病におい てもガイドラインに記載されている。 |

| | | | | | | |
|------------------|--------------------------|----------|-------|--------------|-----|---|
| サンドスタチン注射液、LAR | 消化管ホルモン産生腫瘍 | 新生児を含む小児 | 10 | 3) - (ア) | ①①① | 現在、国内での使用実態についての公表論文は症例報告程度である。サンドスタチンの治験における本邦の症例は17例(注射液15例、LAR2例)。海外でのエビデンスにより薬剤の有効性、安全性は確立しており、NCCNガイドライン*4にも掲載 |
| ミコフェノール酸モフェチル | 肝移植 | 全小児例 | 17→11 | 2) - (イ) - ② | ②①③ | 成人肝移植では既に海外主要国で承認がある。また、小児腎移植において広く使用されている。海外での肝移植の有効性の論文は多数あるが、国内で症例報告程度である。 |
| ポリカルポフィルカルシウム | 過敏性腸症候群 | 全小児例 | 12 | 4) | ①③③ | 以前に米国において医薬品であったが、現在OTC薬となっている。 |
| メシロ酸カモスタット・100mg | 慢性膵炎における急性症状の緩解、術後逆流性食道炎 | 全小児例 | 13 | 2) - (イ) - ② | ②②① | 成人を対象とした臨床試験で本剤は慢性膵炎の症状(膵臓痛)を緩解することが認められている。本剤は慢性膵炎の病態と密接な関連のあるトリプシンを阻害する唯一の経口剤である。 |
| ブレデニン | 自己免疫性肝炎 | 全小児例 | 14 | 2) - (イ) - ① | ?②① | 潰瘍性形成のため副腎皮質ステロイド剤の使用し難い症例にミゾリピンを使用し良好な経過を得た症例が報告されている。 |
| モサブリド | 便秘症、慢性胃炎 | 全小児例 | 15 | 2) - (ア) - ② | ②③③ | 成人での適応症は慢性胃炎であるがセロトニン5-HT ₄ が消化管全般に分布していることから消化管運動機能改善薬として幅広く使用されている。 |
| グルチルリチン酸 | 慢性肝疾患における肝機能異常の改善 | 全小児例 | 16 | 2) - (イ) - ② | ②①③ | 欧州では Phagell, 中国、韓国、インド、台湾などで成人で承認され、小児領域では国内で頻回に使用されている。マニュアルにも記載されている。 |
| ラベプラゾールナトリウム | 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるピロリに除菌 | 5歳以上 | 17 | 2) - (イ) - ② | ②③③ | 現在小児製剤がなく、国内外のエビデンスが不足。欧州での小児申請を検討中。成人の申請中の段階 |

資料2. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬（開発要望の総括表）

| 要望番号 (優先順) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------------------------------------|---|--|-------------------------------|--|---|-------------------------|
| 成分名 | 組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来) | ランソプラゾール | オメプラゾール | アモキシシリン | クラリスロマイシン | メトロニダゾール |
| 販売名 | ヘプタバックス-II ビームゲン | タケプロン | オメプラゾン | パセトシン サワシリン アモリン アモベニキシン | クラリス クラリシッド | フラジール アスゾール |
| 会社名 | MSD株式会社 化学及血清療法研究所 | 武田製薬株式会社 | アストラゼネカ 田辺三菱製薬株式会社 | 協和発酵工業株式会社 アステラス製薬株式会社 武田薬品工業株式会社 ニプロファーマ株式会社 | 大正富山医薬品株式会社 アボット ジャパン株式会社 | 塩野義製薬株式会社 富士製薬工業株式会社 |
| 関連学会 | 小児感染症学会 日本肝臓病研究会 | 日本ヘリコバクター学会 | | | | |
| 安全の分類 未承認薬:A 適応外薬:B | B | B | B | B | B | B |
| 効能・効果 (適応外薬の場合、効能・効果の変更・追加部分に下線) | B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用) | 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 | 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌 | | | |
| 用法・用量 (適応外薬の場合、用法・用量の変更・追加部分に下線) | 「通常、0.25mlを1回、生後0～3か月に皮下に注射する。更に、0.25mlずつを初回注射の1か月後及び3か月後の2回、同様の用法で注射する。ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加する。」 | 小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。 | | | プロトンポンプ阻害剤、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの3剤投与による除菌治療が不成功の場合は、通常、小児にはランソプラゾールとして0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びメトロニダゾールとして1回5-10mg/kgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。 | |

「日本小児心身医学会員医師の向精神薬の小児における治験に関する意識集約調査」

研究分担者 日本小児心身医学会 石崎 優子 関西医科大学 小児科

研究要旨

小児における向精神薬の治験を推進する要因、阻害する要因を明らかにするために日本小児心身医学会員医師を対象として質問紙調査を実施した。平成 23 年 9 月 1 日に日本小児心身医学会に所属した医師 741 名に対し、無記名自記式質問紙を郵送し、同封の切手つき封筒で回収した（回答率 20.4%、有効回答数 144）。回答者のうち小児の向精神薬治験参加経験のある者は 25%、治験に参加したいと回答した者は 22%であり、向精神薬治験経験者ほど、治験に参加したいという回答が多かった。実施可能な試験について、プラセボ対照二重盲検試験は 7.6%、オープン試験は 35%以上であり、現状では、薬物の安全性評価と効果の評定とを行うオープン試験が実施可能と考えられた。小児治験の障壁となること・困難なことは、採血回数が増える、来院回数と手続きが増える、プラセボが振り当てられることなどであった。また自由記述から、治験は必要と考えるものの、実施は人的資源（CRC）や施設の特性により困難であることがうかがわれた。今後、小児への向精神薬の治験を成功させるためには、向精神薬治験に関する知識の普及、患者・担当医の負担の少ない治験計画、CRC の派遣や謝金の検討が必要と考えられた。

共同研究者

宮島 祐 東京医科大学 小児科
大塚 頌子 岡山大学 小児神経科

研究協力者

深井 善光 東京都立小児総合医療センター
心療小児科
永井 章 国立成育医療センター
総合診療部
丹葉 寛之 藍野大学医療保健学部
北山 淳 四條畷学園大学
リハビリテーション学部

A. 研究目的

発達障害の治療薬として、本邦では小児の注意欠陥多動性障害（ADHD）に対する徐放性メチルフェニデート（コンサータ）とアトモキセチン（ストラテラ）の 2 薬剤が承認されている。しかし ADHD 以外の発達障害や心身症に対しては、依然として

オフラベル使用が続いているのが現状である。

一方適応拡大のために必要な治験を計画しても完了しないことも少なくない。今回、向精神薬の小児における治験を推進する要因、阻害する要因を明らかにするために日本小児心身医学会員医師を対象として質問紙調査を実施した。

B. 研究方法

対象は 2011 年 9 月 1 日に日本小児心身医学会に所属した医師 741 名である。方法は無記名自記式質問紙を郵送し、同封の切手つき封筒で回収した。返却数 151 名（回答率 20.4%）、有効回答数は 144 であった。

C. 結果

1. 回答者の属性（N=144）

専門:小児科 132 名 (91.7%)、精神科 5 名 (3.5%)、内科 3 名 (2.1%)、心療内科 3 名 (2.1%)