

Replacement Therapy: ERT) 製剤である。

③ 学会の取り組み

未承認薬・適応外薬検討会議で、開発が望まれる医薬品に指定された。

④ 進捗状況

現在意思表の企業あり（未公表）。

9. エルカルチン®（レボカルニチン）

エルカルチン錠®（レボカルニチン塩化物）は平成 22 年 10 月公知申請に基づく適応拡大が承認されたところであるが、液剤と注射剤の要望が出されたため、大塚製薬で新しい有効成分レボカルニチン（フリー体）が開発された。平成 24 年 12 月 25 日にレボカルニチン製剤の新しい有効成分・剤形として「エルカルチン FF 内用液 10%」および「エルカルチン FF 静注 1000mg」の製造販売が承認された。急性代謝不全時においても速やかに投与可能であり、その効果が期待される。

D. 考案

平成 22 年より未承認医薬品の開発を申し出る企業が増加し、新たな局面に入った。先天代謝異常症の分野でもこの間、ブレーザバスとブフェニールが承認申請され、システアミン、ベタインの臨床治験が進行し、承認申請準備中である。いずれの薬剤も、治験前段階から開発企業と本学会が相談を重ね、治験対象者の選択、治験プロトコル作成にも協力してきた。また、ブフェニールでは、治験前よりコンパショネートユースによる試験投与が開始され、その効果と安全性について報告したことが、早期の承認に繋がったと考えられた。

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

安全性と効果について国内情報を収集すべきであると考え。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今後検討が必要である。

E. 結論

今までの学会の取り組みの結果、ブレーザバスとブフェニールが承認された。システアミン、ベタインも承認申請準備中であり、平成 25 年度には承認される目途がついた。また、懸案であったカルニチンの静注製剤も承認され、急性期の患者の救命に役立つことが期待される。希少薬品を開発するに当たっては、開発会社と関連学会が緊密に連携、協力することが重要である。

F. 参考論文

- 1) 伊藤 進、吉川徳茂、板橋家頭夫、岩田 敏、宇理須厚雄、越前宏俊、大浦敏博、大塚頌子、河田 興、佐地 勉、佐藤淳子、中川雅生、中村秀文、牧本 敦、森 雅亮. ピボキシル基含有抗菌薬投与による二次性カルニチン欠乏症への注意喚起. 日本小児科学会雑誌 116 巻 4 号 804~806 (2012)
- 2) 小松崎匠子、大浦敏博、坂本 修、高柳正樹、田中藤樹、奥山虎之、遠藤文夫、松原洋一: オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 6 症例に対するフェニル酪酸ナトリウムの使用経験. 日本小児科学会雑誌 116 巻 5 号 842~848 (2012 年)

G. 研究発表

- 1) 大浦敏博. ピボキシル基含有抗生物質による二次性カルニチン欠乏症. 第 39 回日本小児臨床薬理学会学術集会 シンポジウム 1、小児・妊産婦における医薬品の安全性と適正使用を考える～抗菌薬の分野から～ 第 39 回日本小児臨床薬理学会 平成 24 年 10 月 5 日、東京

「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 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

研究要旨

小児腎臓病学会では、コンパッショネートユース医薬品について、ガイドラインでの適応外使用について、本年度の承認薬と承認申請中の薬剤について調査した。当学会の活動により、平成24年度はいくつかの適応外使用が解決した。

共同研究者

藤田 直也 聖隷浜松病院 小児科
濱崎 佑子 東邦大学大森病院 小児腎臓科
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

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た。
 1. 小児医薬品に関する情報の各分科会での共有の方法
 2. コンパッショネートユース医薬品について
 3. ガイドラインでの適応外使用
 4. 本年度の承認薬と承認申請中の薬剤
 5. 第二回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への要望提出と現時点での状況
 6. 他学会が未承認薬・適応外薬検討会議に申請し開発の要望があり、成人での承認後小児への適応拡大が期待される薬剤
 7. 近い将来、本学会から要望の提出を考慮して欲しい薬剤について検討した。

B. 研究方法

全評議員にメーリングリストを利用し、2.5.6の項目について回答を得た。さらに、1.3.4の項目については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
非典型溶血性尿毒症症候群への抗C5モノクローナル抗体であるエクリズマブがコンパッショネートユースで使用。エクリズマブは治験が行われており年内承認を目指している。
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）
 - ★小児特発性ネフローゼガイドラインに名称変更し、改訂版が本年度内に刊行予定
 - 2) 小児IgA腎症治療ガイドライン：

<http://www.jspn.jp/>

- ①小児 IgA 腎症重症例に対する多剤併用療法
・プレドニゾロン+・アザシオプリン or
ミゾリピン+ジピリダモール+ワルファリン

これらの医薬品は全て海外、国内ともに慢性糸球体腎炎に対する承認はない。

- ②小児 IgA 腎症軽症例に対する治療
・リシノプリル（慢性腎炎に適応無し、
小児に適応無し：小児高血圧にはあり）
・サイレイトウ（慢性腎炎に適応無し、
小児に適応無し）

これらの医薬品は全て海外、国内ともに慢性糸球体腎炎に対する承認はない。

- 3) CKD 診療ガイドライン：本年度内改訂発行
4) 腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群ガイドライン：本年度内改訂発行

4. 本年度の承認薬と承認申請中の薬剤

本年度の承認獲得薬と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見込みがある薬品を以下に示した。

- 1) エナラプリル、リシノプリル、バルサルタン、アムロジピン：小児高血圧
（小児への適応拡大）

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い、厚労省からの要望で製薬会社 6 社と両学会が共同で前向きの使用実態調査を実施（2011 年 6 月終了）し公知申請が認められ（2011 年 12 月）、2013 年 6～8 月に正式承認となった。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。バルサルタンは日本人の小児の薬物動態について論文化中。

- 2) 経口リン製剤（リン酸二水素 Na 一水和物及び無水リン酸水素 Na）：
低リン血症（新規薬剤）

小児内分泌学会と連携し、家族性低リン血症性クル病については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で取り上げられ開発企業が決定し、治験とリン製剤の使用状況の実態調査が実施され、2013 年 12 月に正式承認となった（ゼリア新薬工業、ホスリボン®）。しかし、市販後調査があり薬価次第では開発会社が投資分の回収が危ぶまれる。

- 3) ダルベポエチン α （小児への適応拡大）

企業主導で小児への治験が実施され、小児の血液透析および腹膜透析患者への適応が 2013 年度内に承認が予想されている。

- 4) リツキシマブ：小児難治性ネフローゼ症候群（新規薬剤）

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 主任研究者 飯島一誠）医師主導治験を 2008 年より開始し終了している。有効性が明確に示され米国腎臓学会で発表された。2013 年 4 月以後に適応拡大の申請。

- 5) エクリズマブ（新規薬剤）

非典型溶血性尿毒症症候群への抗 C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブが企業主導の（アレクシオンファーマ、ソリリス®）の治験が行われており年内の承認を目指している。

- 6) システアミン：シスチン蓄積症、シスチン蓄積症（新規薬剤）

先天代謝異常学会と連携し治験が終了し、年内に承認となる見込み。

5. 第二回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への要望の提出

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」に於いての要望提出時、評議員全員にアンケート調査した結果から優先順位を決定した。また、ネフローゼ症候群については、患者会からの要望書も提出した。現

在、回答待ちの状態である（表 1）

6. 他学会が未承認薬・適応外薬検討会議に申請し開発の要望があり、成人での承認後小児への適応拡大が期待されるもの

- 1) リツキシマブ：ABO 血液型不適合の腎移植における液性拒絶反応の抑制
- 2) リツキシマブ：ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎。公知申請で承認見込み。
（平成 25 年 1 月 31 日に承認）

7. 近い将来要望の提出を考慮しているもの

- 1) ベリムマブ（ベンリスタ®）
難治性 SLE、ループス腎炎に対して適応申請を考慮。昨年、米国では成人に適応取得。

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、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、平成 24 年度は、小児高血圧症へのエナラプリル、リシノプリル、バルサルタン、アムロジピンが承認された。また、低リン血症への経口リン製剤も承認を取得した。さらに腎性貧血へのダルベポエチン α が承認取得の見込みである。

本研究班は小児の薬剤の適切な使用の促進において大変に重要な役割を果たした。今後ともこのような研究班の継続が当学会としては必要と考える。

E. 結論

1. 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。

F. 文献

なし

表 1. 第 2 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への要望の提出項目と現状

(2012. 12 月)

優先 順位	成分名	販売名	関連学会	要望分類 未承認：A 適応外：B	効能・効果	開発要請： Aあり Bなし・未定
1	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプト	東京「腎炎ネフローゼ 児を守る会」	B	小児ネフローゼ症候 群（頻回再発型）	B
2	タクロリムス	プログラフ	東京「腎炎ネフローゼ 児を守る会」	B	小児ステロイド依存 性ネフローゼ症候群	B
3	タクロリムス	プログラフ	東京「腎炎ネフローゼ 児を守る会」	B	小児ステロイド抵抗 性ネフローゼ症候群	B
4	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプト	小児リウマチ学会 日本リウマチ学会	B	小児ループス腎炎	A：ただし 12歳以上
5	タクロリムス	プログラフ	小児リウマチ学会	B	小児ループス腎炎	B
6	バルガンシクロビル 塩酸塩	バリキサ		B	小児固形臓器移植に おける CMV 感染症の 予防	B
7	カンデサルタン シレキセチル	プロプレス	小児循環器学会	B	小児高血圧症	A
8	ソマトロピン	ノルディ トロピン	小児内分泌学会	B	骨端線閉鎖を伴わな い腎移植後の低身長、 骨端線閉鎖を伴わな い慢性腎不全におけ る低身長	B

「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

前年度に続き平成 24 年度は未承認・適応外医薬品の適応認可に向けて活動を行った。

1. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第 2 回募集に申請した 3 品目の結果

「エストラーナテープ」は、医療上の必要性が高いとして、小児の原発性卵巣機能不全への適応拡大が認められ、企業に対して小児用の低用量のテープ開発の指示が出され、公知申請の妥当性が検討されることとなった。

「アレディア注」は、医療上の必要性の基準に該当すると評価され、今後の承認申請を円滑に進めるために、使用実態を把握するための学会調査を実施することとなった。

「サンドスタチン注」は審査対象から外れたが、医師主導型臨床治験を行うために「難治性疾患等克服研究事業（第 5 次）研究開発課題名：先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注療法の有効性・安全性に関する研究」へ応募し、承認された。

2. 「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の例」として、「リュープロレリン酢酸塩注射薬キット製剤（1.88mg、3.75mg）」の中枢性思春期早発症への使用に関する、保険診療上の適応外使用が認められた（2012 年 9 月 24 日）。

3. 経口リン製剤「ホスリボン配合顆粒」の製造販売承認

「くる病・骨軟化症を伴う低リン血症」を適応症とする「Z-521（予定製品名：ホスリボン配合顆粒、ゼリア新薬工業）の第Ⅲ相臨床試験が終了し製造販売承認を得た（2012 年 12 月 25 日）。

4. 平成 26 年度診療報酬改定提案書の第 1 次提案書として、成長ホルモン分泌不全診断薬として未承認の「インスリン」「L-Dopa」「クロニジン」を候補薬として提出した。

共同研究者

田中 敏章	たなか成長クリニック
雨宮 伸	埼玉医科大学 小児科教授
大園 恵一	大阪大学医学部 小児科教授
菊池 透	新潟大学医学部 小児科准教授
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 医療政策科学研究室長
長谷川奉延	慶應義塾大学医学部 小児科教授
松浦 信夫	聖徳大学 児童学科教授
宮田 市郎	東京慈恵会医科大学 小児科准教授

横谷 進	国立成育医療研究センター 生体防御系内科部部長
------	----------------------------

A. 研究目的

日本小児内分泌学会薬事委員会は、未承認・適応外医薬品に対する対策を検討し、対応した。

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、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行った。

2. メトホルミン塩酸塩

わが国では肥満小児の増加に伴って小児期発症の2型糖尿病が増加している。小児・思春期2型糖尿病地の80%は肥満を有しており、体重増加は避けなければならない。メトホルミンはインスリン感受性を促進し、またインスリン分泌を刺激しないために食欲増加や体重増加がみられない特色がある。又、低血糖が無く、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血症に対する薬物治療が求められてきている。米國小児科学会の脂質異常症のガイドライン2008（前回1998年）は食事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必要がある。

4. パミドロネート

骨形成不全症の治療薬として保険適応のない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きた。本剤は骨形成不全症の唯一の有効な治療薬であり、その有効性は証明されており、本邦で承認が強く望まれる^{1~4)}。

5. 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。

6. 酢酸オクトレオチド

サンドスタチン注射液は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必要である。現在、消化管ホルモン産生腫瘍、先端肥大症、下垂体性巨人症のみに適応がある⁵⁾。

7. エストラナーテープ

女児の性腺機能低下症、性腺摘出、または原発性卵巣不全（ターナー症候群など）において、二次性徴を正常女児と同様に緩やかに成熟させるためには、低用量のエストロゲン製剤が必要である。低用量貼付剤として、0.09 mg/1枚、0.18 mg/1枚、0.36 mg/1枚の3種類が必要であり、小児では低用量0.09 mgから開始し、0.18 mg、0.36 mg、成人量（0.72 mg）へと段階的に増量するのが理想的である。

8. リュープリンキット注射キット製剤（1.88mg、3.75mg）

リュープリン注射用1.88mg（懸濁液付）、3.75mg（懸濁液付）には、中枢性思春期早発症の適応がある。一方、リュープリン注射用キット1.88、3.77は、全く同じ薬剤であるが、その適応がない。この疾患の治療においては適切な用量に大きな幅があり非常に細かい調節を必要としない。治療の簡便性、医療安全を推進する立場からも、キット製剤の使用には妥当性があると考えられる。

9. 成長ホルモン分泌不全診断薬

インスリン、クロニジン、L-DOPAは成長ホルモン分泌不全症の診断薬であるが、保険承認を受けていない（アルギニンとグルカゴンは薬事承認を受けている）。しかし、成長ホルモン分泌不全性低身長診断の手引き（厚労省間脳下垂体機能障害調査研究

班作成、平成 19 年改訂)には診断薬として記載されている。

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. 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 月から患者組み入れを開始した。

2. メトホルミン塩酸塩

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平成 22 年に申請した。

3. 抗高脂血症薬

医薬品の適応外使用例に、アトルバスタチン (リピトール) を申請していたが、承認されなかった (2012 年、秋)。

小児の FH ヘテロのケースへの薬物療法の種類、開始年齢は個々の医師の判断に任せられている。小児の血清脂質値の実態を明らかにする目的で、学童 1812 名の空腹時血清脂質調査を行った⁶⁾。

4. パミドロネート

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」作成を開始している (2010 年 10 月)。日本小児内分泌学会とともに、非致死性骨形成不全症に対するビスフォスフォネート治療の有効性・安全性に関する全国調査を行う準備を進めている。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議候補薬第 2 回募集に応募した (2011 年 9 月)。

5. ヒドロコルチゾン徐放製剤

現在本邦では使用できない。

6. 酢酸オクトレオチド

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議候補薬第 2 回募集へ応募した (2011 年 9 月)。

7. エストラナーテープ

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議候補薬第 2 回募集に応募した (2012 年 9 月)。

8. リュープリンキット製剤 (1.88mg、3.75mg)

薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の例)の募集 (2011 年日本医師会疑義解釈委員会) に、中枢性思春期早発症への適応外使用が認められよう申請した。

9. 成長ホルモン分泌不全診断薬

平成 26 年度診療報酬改定提案書の第 1 次提案書に、成長ホルモン分泌不全診断薬としてインスリン、L-Dopa、クロニジンを候補薬として提出した。

C. 結果

1. 中性リン酸塩

16例の原発性低リン血症に対して投与が行われ、有害現象も認められずⅢ相臨床試験を終了し、平成24年3月29日に厚労省へ製造販売申請を行い、同年12月25日に、経口リン製剤「ホスリボン配合顆粒」の製造販売承認を得た。

2. メトホルミン塩酸塩

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（2011年10月）。

3. 抗高脂血症薬

第22回日本小児脂質研究会（2008年）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。

企業（興和株式会社）がピタバスタチンカルシウム（リバロ錠 1mg）の治験を開始した（2012年3月）。

学童1812名の空腹時血清脂質調査を行った。その結果、(1)TC、LDL-C、HDL-Cのカットオフ・パーセンタイル値に関しては、従来の報告とほぼ一致したが、TGに関しては従来の報告が、97th値が175~187mg/dlであるのに対して、本調査では97th値が120~140mg/dlと低かった。(2)性差が認められ、男子では、小学4年から中学1年にかけて、LDL-CとHDL-Cが低下し、その結果TCが低下した。TGは、男女とも、小4から中5にかけて増加した。(3)年齢とともに、肥満度・BMIと動脈硬化危険因子との相関は強くなる傾向にあるが、肥満度・BMIと最も相関の高い指標は、動脈硬化指数(AI)であった。AIは、最近注目されている“Non-HDLC”、“TG/HDLC”よりも、代謝異常指標とされるLDL粒子径と良好に相関した。

4. パミドロネート

骨形成不全症に対するパミドロネート製剤に対する医療上の必要性の基準に該当すると評価された。今後の承認申請を円滑

に進めるために、使用実態を把握するための学会調査を実施することとなった。

5. 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年に検討を始めたが、現在中断している。

新たに、慢性副腎皮質機能不全症に対する、二相性ヒドロコルチゾン製剤(Plenadrin, Viropharma, Philadelphia)が開発(Johannsson G, et al, J Clin Endocrinol Metab 97:2012)され、厚労省「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」が導入の方向性を検討することとなったという情報を得た。臨床治験が開始されるような場合には、小児も対象となるよう本学会から働きかけることとする。

6. 酢酸オクトレオチド

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議候補薬第2回募集に応募した結果、審査対象から外れた。

7. エストラナーテープ

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議候補薬第2回募集に応募した結果、原発性卵巣機能不全(ターナー症候群を含む)に対するエストラジオール製剤は、医療上の必要性が高いとして適応拡大が認められ、企業に対して小児用の低用量(0.09mg/1枚、0.18mg/1枚、0.36mg/1枚、成人量0.72mg/1枚)のテープ開発の指示が出された(2012年6月)、公知申請の妥当性が検討されることとなった。

8. リュープリンキット製剤

適応外使用が認められた(厚生労働省保険局医療課長発、2012年9月24日)。

以下の留意事項が付記された。

「本製品は、1.88mgまたは、3.75mgのキ

ット製品であり、使用した場合、患者にはこの全量が投与されることに十分留意し、患者の体重や症状等からこの量が適当な場合に限って使用すること。また、使用上の注意において、「【中枢性思春期早発症の場合】低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。」と記載があることに留意して使用されるべきであること。」

D. 考案

1. 中性リン酸塩

「くる病・骨軟化症を伴う低リン血症」を適応症とする「Z-521（予定製品名：ホスリボン配合顆粒、ゼリア新薬工業）の製造販売承認が得られた（2012年12月25日）。3月4日発売予定。

2. メトホルミン塩酸塩

2型糖尿病40名を目標に治験が開始されたが、2012年12月末で患者登録を終了した。

αグルコシダーゼ阻害剤（ミグリトール（セイブル錠）、三和科学研究所）は、1型糖尿病20名と2型糖尿病60名を目標に治験を継続中（2013年10月が登録期限）。

3. 抗高脂血症薬

企業（興和株式会社）によるピタバスタチンカルシウム（リバロ錠1mg）の治験が開始され、期間は平成24年3月から平成25年12月までの予定。

4. パミドロネート

今後の承認申請を円滑に進めるために小児内分泌学会として、骨形成不全症のパミドロネートの治療効果に関する実態調査を準備中である。

5. ヒドロコルチゾン徐放製剤

平成20年度から進捗なし。

6. 酢酸オクトレオチド

医師主導治験の方向で「難治性疾患等克服研究事業（第5次）研究開発課題名：先

天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注療法の有効性・安全性に関する研究」へ応募し、承認され（2012年9月24日）た。今後、レジストリ観察研究と5例程度の前向き臨床試験（先進医療Bとして行う）。

7. エストラナーナテープ

開発指示を受け久光製薬は、論文「田中敏章ら：ターナー症候群におけるエストラジオール貼付剤によるエストロゲン少量療法から開始した二次性徴の成熟と成人身長への影響.日本成長学会雑誌 71、などを根拠として、公知申請の準備中である。

E. 結論

1) 「リユープロレリン酢酸塩注射薬キット製剤（1.88mg、3.75mg）、武田薬品」の中枢性思春期早発症への使用に関する保険診療上の取り扱いについて、適応外使用が認められた。

2) 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3品目の結果は以下である。

「エストラーナテープ」は、医療上の必要性が高いとして小児への適応拡大が認められ、企業に小児用の低用量のテープ開発の指示が出され、公知申請の妥当性が検討されることとなった。

「アレディア注」は、医療上の必要性の基準に該当すると評価された。今後の承認申請を円滑に進めるために、使用実態を把握するための学会調査を実施することとなった。

「サンドスタチン注」は、医師主導治験の方向で「難治性疾患等克服研究事業（第5次）研究開発課題名：先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注療法の有効性・安全性に関する研究」へ応募し、承認された。今後、先進医療Bとして、レジス

トリ観察研究と前向き臨床試験を行う。

3) 経口リン製剤「ホスリボン配合顆粒」の製造販売承認

「くる病・骨軟化症を伴う低リン血症」を適応症とする「Z-521（予定製品名：ホスリボン配合顆粒、ゼリア新薬工業）の第Ⅲ相臨床試験が終了し、厚労省の製造販売承認を得た（2012年12月25日）。3月4日発売予定。

「その他の事項」

「ビタミンD欠乏性くる病・低カルシウム血症の診断マニュアル」の作成

最近、ビタミンD欠乏症が増加していること、D欠乏症の生化学的指標である25水酸化ビタミンD測定検査の保険適応が未だ認められない状況、および本邦では欧米に存在する生のビタミンD (native vitamin D)製剤が存在せず、医療機関で使用される活性型ビタミンD剤は過剰症をおこしかねない製剤であることなどの現状を鑑み、日本小児内分泌学会として「ビタミンD欠乏性くる病の診療/診断ガイドライン」を作成し、これらのビタミンDにかかる問題の早期改善、解決を図ることになった（2011年10月）し、「ビタミンD欠乏性くる病・低カルシウム血症の診断マニュアル」の草案が作成された（2012年12月）。

今後検討する候補薬剤

- ・酢酸メテノロン（プリモボラン錠 5mg）
- ・塩酸Lアルギニン（アルギU注 10% 200mL・アルギU点滴静注 20g）
- ・ヒドロクロチアジド（ダイクロトライド錠 25mg・他後発品）
- ・成長ホルモン分泌不全診断薬として未承認の「インスリン」、「L-Dopa」、「クロニジン」
- ・中枢性思春期早発症の治療薬としてのリュープリンSR注射用キット 11.25（12週に1回注射）

F. 報告・関連論文

- 1) 山田崇弘, 長谷川奉延, 西村弦, 他. 骨形成不全症の診断と予後評価. 日本周産期・新生児学会雑誌 47:315, 2011
- 2) Takagi M, Hori N, Chinen Y, Kurosawa K, Tanaka T, Oku K, Sakata H, Fukuzawa R, Nishimura G, Spranger J, Hasegawa T. Heterozygous C-propeptide mutations in COL1A1: Osteogenesis imperfect type IIC and dense bone variant. Am J Med Genet 155A:2269-2273, 2011
- 3) Suzumori N, Hasegawa T, Sugiura-Ogasawara M. Prenatal diagnosis of osteogenesis imperfect type II by three-dimensional ultrasound and computed tomography. J Obstet Gynaecol Res 37:664-665, 2011
- 4) Akizawa Y, Nishimura G, Hasegawa T, Takagi M, Kawamichi Y, Matsuda Y, Matsui H, Saito K. Prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta type II by three-dimensional computed tomography (CT): the current state of fetal CT. Congenit Anom (Kyoto) 52:203-206, 2012
- 5) 松原和夫, 他. 3年間のクトレオチド持続皮下注射により腭手術を回避できた先天性高インスリン血症. 日本小児科学会誌. 115:1445-1450, 2011
- 6) 有阪治, 他. 空腹時採血による小児の脂質値と肥満度・BMIとの相関に関する出生コホートにおける検討. 第46回日本小児内分泌学会, 大阪市, 9月29日, 2012
- 7) 田中敏章, 他. ターナー症候群におけるエストラジオール貼付剤によるエストロゲン少量療法から開始した二次性徴の成熟と成人身長への影響. 日本成長学会雑誌 18:21-28, 2012

「小児等の特殊患者に対す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太田記念病院 小児科

研究要旨

昨年度に提出した「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」の医薬品である①ガンシクロビル、②レボフロキサシン、③人免疫グロブリンG、④サリドマイド、⑤バルガンシクロビル、⑥ミカファンギンについてその後の動向を調査した。バルガンシクロビルについては、2012年12月26日の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児（固形臓器）移植後のサイトメガロウイルス感染予防への適応について適応外薬で医療上の必要性が高いと判断された。ミカファンギンについては、厚生労働省医薬食品局審査管理課より未承認薬等検討会議にて取り扱うよりも、添付文書中の「使用上の注意の改訂」で、新生児にも使用可能となるような対応ができないか検討するよう提案があり、現在再審査中である。

その他として、リネゾリドは2012年5月18日に公知申請。2012年11月21日に小児の用法・用量が承認された。

2011年度供給停止予定品目の中にロキタマイシン（リカマイシン）ドライシロップが入っており、国内における使用実態のアンケート調査を行い、ロキタマイシンドライシロップの供給停止は実質的に問題なく、供給継続の必要性はないと考えられ、未熟児・新生児の用法・用量を他のマクロライド系抗菌剤に追加する代替薬の必要性は低く不要と考えられると報告した。

トスフロキサシンのマイコプラズマへの適応拡大要望書については、現在日本感染症学会、日本小児科学会の両学会薬事委員会において検討中である。

2012年4月に提出したインフルエンザ菌抗原検査保険適用要望書により、本キットは2012年10月31日の中医協で了承され、2012年11月1日より保険適用となった。

共同研究者

青木 知信 福岡市立こども病院
感染症センター 感染症科
庵原 俊昭 国立病院機構三重病院 小児科
尾崎 隆男 江南厚生病院
こども医療センター 小児科
大日 方薫 順天堂大学医学部附属浦安病院
小児科
加藤 伴親 豊川市民病院 小児科
菊田 英明 医療法人社団常松会 東栄病院
小児科

新庄 正宜 慶應義塾大学医学部 小児科
三田村敬子 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「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」に提出した医薬品についてその後の動向を調査

し、今後の検討課題を整理する。また、要望書を提出した医薬品についての動向を調査する。

B. 研究方法

平成 22 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. 小児医薬品に関する情報の各分科会での共有の方法

○ある（どのような方法で：年 4 回発行の機関誌「小児感染免疫」、日本小児感染症学会HP）。

2. コンパッショネートユース（国内で市販されていないで独自に輸入している）医薬品について

① 平成 10 年度大西班の医薬品の動向

(ア) 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。

(イ) 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。

以上は平成 10 年度以降、動きがなく同様である。

② それ以後のコンパッショネートユース医薬品があれば記載

多剤耐性緑膿菌（Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*）感染症に対するコリスチン（静注用 colistimethate sodium）について平成 22 年度に報告したが、平

成 23 年度に輸入製剤として承認する方向で動き出し、成人領域においての治験は終了した。自社製品ではなく海外他社からコリスチン注射剤バイアルを輸入する予定であったが、その製造施設での製造プロセスにおいて、担当メーカーの基準に合致しない点が認められたため、対応の完了には相応の時間を要するとの事で申請が遅れているといった状況である。その後の検討状況として、海外他社で新たに凍結乾燥品のバイアルを製造する計画があり、その製剤であれば上記問題がない事が想定され、その薬剤を用いての開発を進めている。現在安定性試験を実施中で、1 年間の安定性試験の結果を得てから申請をすることを予定している。

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 2011」を小児呼吸器疾患学会とともに 2011 年 4 月に公表した。適応外使用医薬品としては、肺炎マイコプラズマ治療においてマクロライド耐性が疑われた場合のトスフロキサシン、百日咳菌に対するアジスロマイシン及びピペラシリン、モラキセラ・カタラリスに対するエリスロマイシン及びアンピシリン・スルバクタム、レジオネラ属に対するアジスロマイシン、クラミジアに対するエリスロマイシンの記載がある。また、免疫不全症の肺炎で使用される主な治療薬剤の中で、真菌に対するボリコナゾールの記載がある。

「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。その後 2012 年 2 月 28 日に「日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2012」として第 3 版を発行した。

4. 「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」の医薬品とエビデンス評価

- ① ガンシクロビル：後天性免疫不全症候群・臓器移植（造血幹細胞移植も含む）・悪性腫瘍におけるサイトメガロウイルス感染症、症候性先天性サイトメガロウイルス感染症 → 2012 年 3 月 24 日開催の「第 11 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討対象外と判断された。
- ② レボフロキサシン：肺炎の小児適応 → 2012 年 3 月 23 日に開催された第 11 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本剤の小児適応に関して専門作業班（WG）が評価した結果、「医療上の必要性に係る基準」に該当しないとされたことから、企業に対して本適応の開発は要請されなかった。欧米等 6 カ国で承認されており、米国で実施された長期サーベイランス試験において、治療完了後 1 年までの筋骨格障害の発現率は、レボフロキサシン群 3.4%、対照薬群 1.8%とレボフロキサシン群で有意に高かった（対照薬群は本邦においても小児用法・用量が設定されているセフトリアキソンなどであった）。このような状況から、成長に悪影響を及ぼす懸念が払拭できず、リスクベネフィットの観点から、有用性が高いことが期待できるとまでは判断できないと考える。
- ③ 人免疫グロブリン G：原発性免疫不全症候群（PID）および特発性血小板減少性紫斑病（ITP） → 医療上の有用性についての該当性は医療上の有用性に該当しないと判断された。特記事項として、PID の効能に係る CSL ベーリング株式会社の皮下注用人免疫グロブリン製剤に対する要望（第 1 回開発要望、要望者：日本小児感染症学会）について開発要請が行われ、本邦において IgPro20 の開発が進められていることから、現時点では IgPro20 の開発状況を注視すべきと考えたとのワーキンググループの評価であり、CSL ベーリングに開発要請は来なかった。
- ④ サリドマイド：ベーチェット病 → 2012 年 3 月 24 日開催の「第 11 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が認められないと判断された。なお、再発又は難治性の多発性骨髄腫への取得は、2008 年 10 月 16 日、らい性結節性紅斑に対しては 2012 年 5 月 25 日に承認されている。
- ⑤ バルガンシクロビル：後天性免疫不全症候群・臓器移植（造血幹細胞移植も含む）・悪性腫瘍におけるサイトメガロウイルス感染症、および症候性先天性サイトメガロウイルス感染症 → 2012 年 12 月 26 日の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児（固形臓器）移植後のサイトメガロウイルス感染予防への適応について適応外薬で医療上の必要性が高いと判断された。
- ⑥ ミカファンギン：アスペルギルス属及びカンジダ属による下記感染症真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、および造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防 → 厚労省の主催するファンガードの新生児に対する適応追加については、日本小児感染症学会等から「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会」（以下、未承認薬等検討会議）に要望が 2011 年に提出されたが、その後、厚生労働省医薬食品局審査管理課より未承認薬等検討会議にて取り扱うよりも、添付文書中の「使用上の注意の改訂」で、新生児にも使用可能となるような対応ができないか検討するよう提案があった。メーカーと機構安全部との相談において使用上の注意の改訂で対応可能と判断され、本剤は再審査中

であったため、この再審査の添付文書の改訂が行われるタイミングで併せて対応することになった。その方針を審査管理課も了承し、未承認薬等検討会議案件としては「検討の対象外」とされた。現在再審査中である。

5. 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

6. その他

- ① 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、厚生労働省から製薬メーカーに開発要請が発出され正式要請から1ヶ月以内に、企業見解を提出することが必要となることを一昨年報告した。2011年3月に厚生労働省より本件開発につき使用実態調査が要請され、日本感染症学会・日本未熟児新生児学会・日本小児感染症学会において学会員へのアンケート調査が行われたことを昨年報告した。2012年3月23日に医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請妥当と判断され、2012年4月19日に薬事・食品衛生審議会において公知申請の事前評価終了となり、2012年5月18日に公知申請。2012年11月21日にリネゾリドの小児用法・用量が承認された。
- ② 2011年度第4回の供給停止予定品目の中にロキタマイシン（リカマイシン）ドライシロップが入っており、本剤は新生児クラミジア感染症に対して唯一用法・用量が承認されている抗菌薬であり、需要が少なくても残しておく必要があるのではないかとい

う意見が提出されたため、日本小児感染症学会薬事委員へ意見を求めて本学会としての見解を2012年4月に報告した。

その後、日本小児科学会薬事委員会との協議の結果、国内における使用実態調査を行う必要があると判断し、調査を行った。アンケート調査結果を資料1に、日本小児科学会に提出した書類を資料2に添付した。

結論は、1) 今回実施したアンケート調査では、未熟児・新生児におけるクラミジア感染症（疑い症例も含む）に対してロキタマイシンドライシロップは使用されていなかったことから、ロキタマイシンドライシロップの供給停止は実質的に問題なく、供給継続の必要性はないと考えられる。2) 1996年にロキタマイシンドライシロップの再審査結果において未熟児・新生児の用法・用量が設定されたのは、クラミジアトラコマトィスを原因菌とするクラミジア肺炎の症例が多く見られたためであった。しかし、本調査ではクラミジア肺炎の症例はなく、マクロライド系抗菌剤により治療された症例は結膜炎（適応外）の2例と子宮内感染症疑いの1例であり、3例ともロキタマイシンドライシロップは使用されなかったことから、未熟児・新生児の用法・用量を他のマクロライド系抗菌剤に追加する代替薬の必要性は低く不要と考えられる。

- ③ 平成24年度は、現在までの第1回から第3回供給停止予定品目では特に当学会として支障を認めると考えられる品目はない。また、経過措置移行予定品目（内用薬234、注射薬56、外用薬34、歯科用薬4の合計328品目）についても特に当学会として支障を認めると考えられる品目はない。
- ④ トスフロキサシンのマイコプラズマへの適応拡大要望書については、2012年4月の日本小児感染症学会理事会、評議員会で承認されていた。その後日本感染症学会、日本

小児科学会、日本化学療法学会との合同要望書とする方向で検討を加えてきていたが、日本化学療法学会では否決され、現在日本感染症学会、日本小児科学会の両学会薬事委員会において検討中である。

- ⑤ 2012年4月にインフルエンザ菌抗原検査保険適用要望書を提出した。本キットは2012年10月31日の中医協で了承され、2012年11月1日より保険適用となった。

検査の名称は、「インフルエンザ菌（無莢膜型）抗原定性」、検査実施料は150点である。すでに保険認可となっているD012-21ヘモフィルスインフルエンザb型（Hib）抗原定性（尿・髄液）の150点の準用となる。対象疾患は、中耳炎と副鼻腔炎。対象検体は、中耳貯留液、耳漏、又は上咽頭（鼻咽腔）鼻汁である。2013年3月ころに発売予定である。

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きている。近年、強い抗菌力を持つ小児用経口抗菌薬が相次いで開発・発売されているが、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ってきている。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。

未熟児・新生児におけるクラミジア感染症に対するマクロライド系抗生物質の
使用実態に関するアンケート調査結果について

平成 24 年 10 月 29 日

日本小児感染症学会 薬事委員会
佐藤 吉壮

1. 調査目的

最近の未熟児・新生児におけるクラミジア感染症に対するマクロライド系抗生物質（アジスロマイシン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキタマイシン、他）の使用実態を確認する為に、アンケート調査を実施した。

2. 調査対象

新生児医療連絡会に所属する医師 284 名（278 施設）を調査対象とした。

3. 調査対象期間

平成 19 年 8 月 1 日から平成 24 年 7 月 31 日までの 5 年間を調査対象期間とした。

4. 調査項目

- (1) 未熟児又は新生児においてクラミジア感染症と診断された症例の有無
- (2) クラミジア感染症と診断された症例におけるマクロライド系抗生物質の使用の有無
- (3) 上記におけるマクロライド系抗生物質使用例の症例情報
 - ①患者背景（性別、出生時体重、未熟児・新生児の該当性、診断名）
 - ②マクロライド系抗生物質の投与状況(薬剤名、1 日投与量・投与回数、投与期間)

5. 調査実施期間

平成 24 年 8 月～平成 24 年 10 月

6. 調査結果

アンケート調査結果の概要を図 1 に示す。

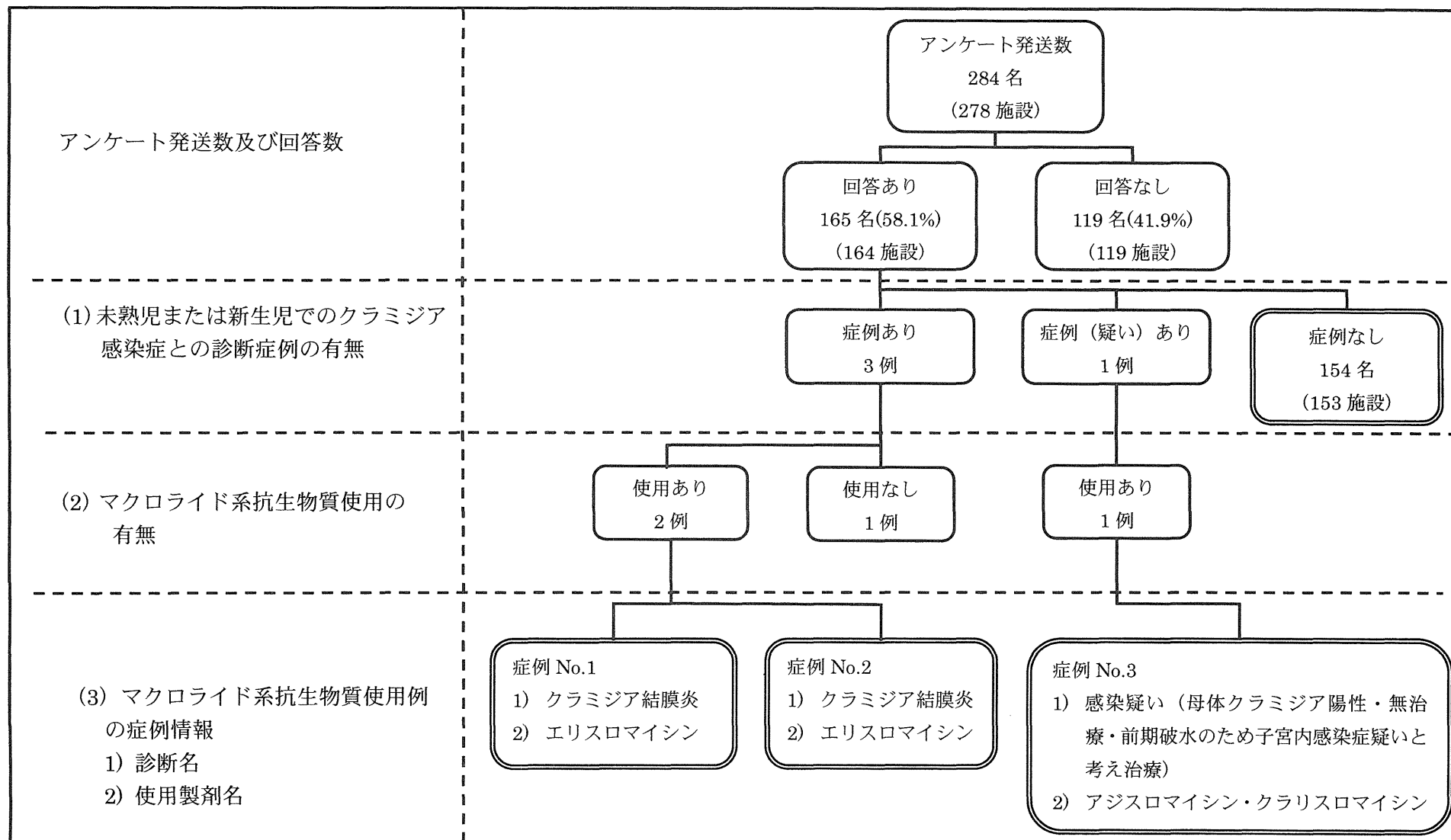


図1 アンケート調査結果概要

(1) アンケート調査回答状況

新生児医療連絡会に所属する医師 284 名（278 施設）にアンケート用紙(別添 1 参照)を送付し、165 名（164 施設）の医師から回答を受領した。

アンケート回答率は 58.1%(165/284)であった。

(2) アンケート調査回答結果

1) 平成 19 年 8 月 1 日から平成 24 年 7 月 31 日の 5 年間に、未熟児又は新生児においてクラミジア感染症と診断された症例は、アンケート回答のあった 164 施設で 3 例報告された。

また、クラミジア感染症の疑いがあるとされた症例が、1 例あった。

2) クラミジア感染症と診断された 3 例のうち、マクロライド系抗生物質の「使用あり」は 2 例であった。

またクラミジア感染症の疑いがあるとされた 1 例でも、マクロライド系抗生物質が使用されていた。

3) クラミジア感染症と診断され、マクロライド系抗生物質が使用された 2 症例の症例情報を表 1 に示した。

診断名はいずれもクラミジア結膜炎で、共にエリスロマイシンの投与例であった。

表 1 クラミジア感染症と診断された症例の症例情報

症例 No.	患者背景				マクロライド系抗生物質の投与状況					
	性別	出生時体重 (kg)	未熟児・新生児の該当性	診断名	薬剤名	1 日投与量		1 日投与回数	投与期間	
						mg (力価) /kg	(mg 力価)		開始年月日	終了年月日
1	女	2.154	在胎週数：37 週未満 マクロライド系抗生物質投与時日齢：28 日以内	クラミジア結膜炎	エリスロマイシン	40		3	H23,2,25	H23,3,13
2	女	1.5	在胎週数：37 週未満 マクロライド系抗生物質投与時日齢：28 日以内	クラミジア結膜炎 (トラコマチス RNA 陽性)	エリスロマイシン	50	80	4	H22,2,7	H22,2,21

またクラミジア感染症の疑いがあるとされた 1 例は、アジスロマイシン及びクラリスロマイシンの投与例であった。 この症例情報を表 2 に示す。

表 2 クラミジア感染症(疑い)とされた症例の症例情報

症例 No.	患者背景				マクロライド系抗生物質の投与状況					
	性別	出生時体重 (kg)	未熟児・新生児の該当性	診断名	薬剤名	1 日投与量		1 日投与回数	投与期間	
						mg (力価) /kg	(mg 力価)		開始年月日	終了年月日
3	女	2.205	マクロライド系抗生物質投与時日齢：28 日以内	母体クラミジア陽性・無治療・前期破水、子宮内感染症疑いと考え治療	アジスロマイシン	10		1	H23,9,5	H23,9,5
					クラリスロマイシン	10		1	H23,9,6	H23,9,20