

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、真菌に対するポ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 班を発行した。

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らず、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の用法・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 → 厚生労働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とのことになった。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

2010 年度

・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。

・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。

・ボリコナゾール

ボ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、「日本人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。

2011 年度

・注射用アジスロマイシンについては 2011 年 7 月に成人領域で肺炎の適応が認可されたが、小児への適応拡大の予定については不明である。「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」の総括表作成に際して検討を行ったが、欧米 6 カ国での承認を受けておらず、

また広く医師が参照する学会又は組織のガイドラインへの記載もないために要望を断念した。

その後、2011 年 8 月 30 日に publish された小児の市中肺炎に関する IDSA ガイドライン「The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America」

に記載されたため、次回の募集で要望する予定である。

アジスロマイシン注射剤は、weak recommendation; moderate-quality evidence ではあるが、マイコプラズマ肺炎、非定型肺炎疑いの入院患児に対するエンピリック治療として推奨されている。

2012 年度

・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の用法・用量が承認された。

・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テ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。

・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。

・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になってきている。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。

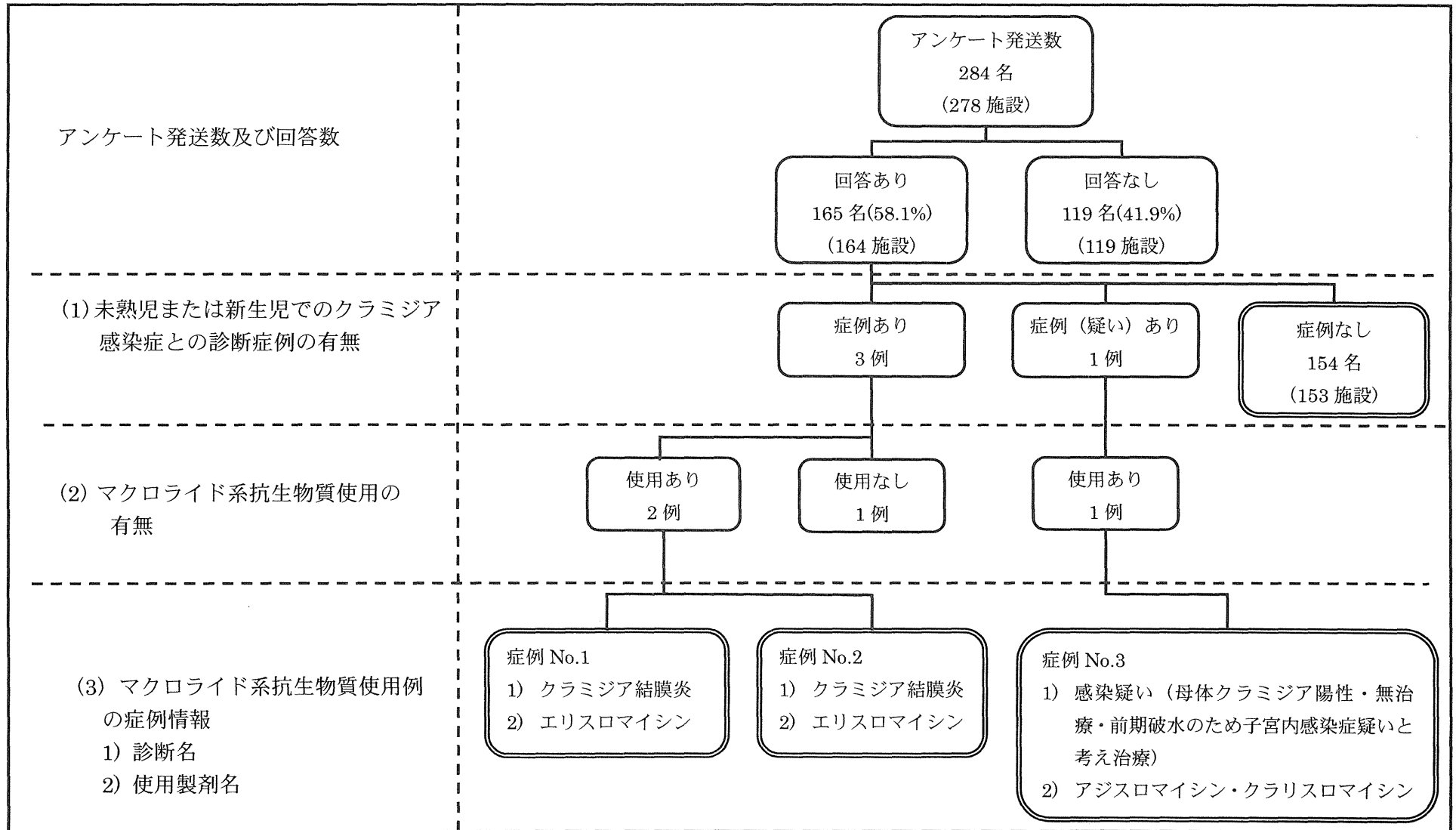


図1 アンケート調査結果概要

(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.	性別	患者背景			マクロライド系抗生物質の投与状況					
		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年齢：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年齢：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.	性別	患者背景			マクロライド系抗生物質の投与状況					
		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年齢：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 クラリスロマイシン	10 10		1 1	H23,9,5 H23,9,6	H23,9,5 H23,9,20

7. まとめ

- (1) 最近5年間（平成19年8月1日～平成24年7月31日）での未熟児・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、新生児医療連絡会に所属する医師284名（278施設）にアンケート調査を実施したところ、165名（164施設）の医師から回答を受領した（回答率58.1%）。
- (2) 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3症例で、このうち2症例（いずれも結膜炎）において、マクロライド系抗生物質が使用され、使用薬剤はいずれもエリスロマイシンであった。
- (3) クラミジア感染症の疑いがあるとされた1症例は、アジスロマイシンとクラリスロマイシンが使用されていた。
- (4) 本調査においては、クラミジア感染症及びクラミジア感染症疑いに対し、ロキタマイシンの使用症例はなかった。

以上

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 回答用紙

回答年月日：平成 24 年 月 日

施設名 (所在地)	診療科名	回答医師名
(都 道 府 県 市 町 村)	科	

質問 1：貴施設において、平成 19 年 8 月 1 日から平成 24 年 7 月 31 日の期間に、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ありましたか？

- 症例あり [例] 症例なし
 →質問 2 に回答願います。 →調査終了です。ご協力ありがとうございました。

質問 2：上記症例において、マクロライド系抗生物質は使用されましたか？

- 使用あり [例] 使用なし [例]
 →下欄の症例情報欄に記載※願います。 →調査終了です。ご協力ありがとうございました。

※：複数症例いる場合は、お手数ですが、本用紙を複写してご記載下さい。

1. 患者背景

性 別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	出 生 時 体 重	出生時：1. kg 2.不明
未熟児・新生児の該当性	<input type="checkbox"/> 在胎週数：37 週未満 <input type="checkbox"/> マクロライド系抗生物質投与時日齢：28 日以内		
診 断 名	<input type="checkbox"/> クラミジア肺炎(トラコマティス) <input type="checkbox"/> クラミジア肺炎(ニューモニエ) <input type="checkbox"/> その他 (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
<input type="checkbox"/> アジスロマイシン <input type="checkbox"/> エリスロマイシン <input type="checkbox"/> クラリスロマイシン <input type="checkbox"/> ロキタマイシン <input type="checkbox"/> その他(薬剤名：)	mg(力価) /kg (mg 力価)	回/日	平成 年 月 日 ~ 平成 年 月 日

「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、社会保険員会での審議に基づき、これまで候補として挙げた薬剤ならびに医療機器につき平成 22～24 年度の 3 年間にわたり継続的に検討を行なった。①小児特発性間質性肺炎治療薬としてステロイド薬の効果が乏しい症例においてコンパッショネートユースが行なわれているヒドロキシクロロキンのわが国における使用実態や有効性、安全性を検討するため、診断基準案、治療効果判定基準案を作成し、平成 22 年 4 月から学会誌やホームページを通じ前方視的に症例集積を開始し、年間 2～3 例ずつ情報が蓄積されている。5 年程度を目途に解析を予定している。②喘息治療薬であるブデソニド吸入懸濁液について適応拡大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協同で重症心身障害児（者）気管支喘息診療ガイドラインを作成し公表した。薬剤そのものの適応は企業側の努力により 5 歳未満から成人を含め全年齢に拡大された。クループ症候群への適応拡大についてはわが国で用いられている剤形が低用量であるため積極的な取り組みは中断した。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、小児用量の設定も明らかでないことから、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」に資料を提出した結果、公知申請の対象薬となり製薬企業が申請努力を行うことになった。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も検討をおこなった。ネブライザー吸入器や加圧噴霧式定量吸入（p-MDI）に併用される吸入補助器具（スパーサー）は吸入薬を適切に用いるために不可欠な医療機器である。特に吸入補助具は製薬企業からの無償提供が中止されたことに伴い、乳幼児の吸入療法が制限される危険性を鑑み、代替策を検討し管理指導料の新設を要望しているが実現できなかった。また、在宅酸素療法や在宅人工呼吸療法を安全に継続するために不可欠なモニター類について医療現場の実態を把握するためアンケート調査を実施しその有用性が明らかとなり、保険適応を取得するための資料として提供することとなった。

共同研究者

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 新生児科
(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、社会保険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～24 年度の 3 年間に取り組んだ対象薬として、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であるヒドロキシクロロキン、②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、③適応年齢が 5 歳未満に限られていた喘息治療薬であるブデソニド吸入液、④小児用量の設定がなく剤形変更して用いられている抗結核薬であるリファンピシン、エタンブトール、⑤保険適応が認められていない医療機器として、吸入療法に用いられるネブライザー吸入器や吸入補助器具（スパーサー）、在宅酸素療法や在宅人工呼吸療法で必需と考えられるパルスオキシメータについて検討を行なった。

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

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あり、全身性ステロイド薬の効果が不十分であった場合に追加治療薬としてヒドロキシクロロキンが適用される。しかし、わが国では過去の薬害訴訟の代表であり薬局方からも削除された状況である。欧米においてヒドロキシクロロキンは小児特発性間質性肺炎に対する適応は取得されていないが、免疫抑制剤として認められており、その有用性が広く認められ使用が推奨されている。わが国における過去の後方視的症例検討では診断や治療効果判定に問題があり、臨床的有用性の判断が困難であったことを勘案し、明確な基準を作成し前方視的検討を行なうべく、平成 22 年 4 月より学会誌や学会ホームページを通じて症例登録制度を開始し、年間 2～3 例ずつ症例が蓄積されている。5 年程度を目途に解析を行いその必要

性を明らかにする予定である。

② 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注射用非イオン性ヨード系造影剤が用いられている。米国において注射用造影剤であるイオヘキソール（オムニパーク TM）が上部消化管造影用に経口投与の適応を有していることが明らかとなり、わが国での適応追加の可能性を模索しているが、明確なエビデンスに乏しく現時点では申請への取り組みが困難な状況である。

③ ブデソニド吸入液について

ブデソニド吸入液は平成 18 年に乳幼児の気管支喘息治療薬として承認されたが、適応は 5 歳未満に限定されていた。障害児を中心に年長児への使用が不可欠であったため適応拡大を図る必要があった。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を作成し適正使用について検討を開始した。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が行われ 5 歳以上の小児に対しても適応が追加された。しかし、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は継続され、ガイドラインが作成、公表された。また、欧米においてクループ症候群に対する適応を有することから、適応拡大の可能性を模索しチェックリストの作成を行ったが、用量の違いなど克服すべき問題が大きく企業も開発には消極的な現状である。

④ 抗結核薬について

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おり、小児用量も明確でない。そこ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」に応募した

ところ、公知申請の対象薬となり製薬企業からの申請待ちの状況となっている。また、小児ではごく稀であるが、非定型抗酸菌症に対する使用が必要となることもあり、成人での適応拡大に同調することを希望している。

RFP はわが国にはカプセル製剤しか存在しないため小児では脱カプセルし、粉末を服用させている。また、小児用量は添付文書上に記載されていない。米国の添付文書に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基づき具体的なシロップを用いた剤形変更の方法が記載されている。また、欧州、豪州ではシロップ製剤が入手可能であり、小児での使用推奨量も明記されている。

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、小児用量の明確化が期待される。

⑤ 保険適応のない医療機器について

呼吸器疾患における吸入療法の有用性、安全性は周知のとおりであり、気管支喘息治療においては中心的薬物投与方法となっている。

ネブライザー吸入では、機器の性能を保証し、標的とする気道局所に的確に効率よく薬剤を到達させる必要がある。しかし、現在わが国では吸入機器メーカーから提供される情報は不十分であり、機能管理システムの開発が求められる。また、ネブライザーが比較的高価であり、購入を勧め吸入療法を実施することが必ずしも容易でない。他の代替治療に依存したり、症状増悪

時の自宅での急性期治療が困難であるため救急受診を余儀なくされるなどの不都合が生じている。ネブライザーの保険適用を実現し適正なネブライザー吸入療法の普及をはかることが不可欠と思われる。

定量噴霧式吸入においては、吸入機器を含めた薬価算定が行われているが、乳幼児においては既存の機器での適正な吸入は困難であり、一般的には加圧噴霧式定量吸入 (p-MDI) に吸入補助具 (スパーサー) を併用した吸入療法が行われている。スパーサーの使用は単に噴霧と吸入の同調を行わなくてよいというだけでなく、吸入効率の改善や上気道沈着の軽減化にとまなう副作用発現の予防にも有用であることが示されている。製薬企業からの無償提供が撤廃されたため、エビデンスの整った器具の使用には、自費購入が必要となり患者の経済的負担は大きい。スパーサー使用が限定され治療効果の低下、副作用の増加などの原因となり、医療経済的損失を招き、吸入療法普及の障害となる可能性を危惧し、社会保険委員会などを通して管理指導料の認可を求めているが実現していない。

吸入療法を考える場合、単に薬剤のみを問題とするのではなく、投与手段としての吸入機器も薬物療法の一環として捕らえた対策が必要である。

在宅酸素療法や在宅人工呼吸療法を安全に継続するために患者の状態を的確にモニターすることが不可欠である。小児科専門医研修施設ならび重症心身障害施設に対しアンケート調査を実施したところ、在宅酸素療法は呼吸器疾患や循環器疾患、神経・筋疾患を有する患者に対し広範に行われており、ほぼ全施設がパルスオキシメータによる在宅モニタリングの必要性を訴えていた。実際の機器使用への経済的負担は企業や家族、医療機関に依存しており、今後適切な公的保証 (保険適応や指導管理料の設定) が望まれる。

「小児栄養消化器肝臓病におけるガイドライン使用薬剤の適応拡大に関する根拠情報の収集」

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

小児栄養消化器肝臓領域における薬剤の小児適応拡大を目標に 3 年間の活動を行った。①小児栄養消化器肝臓領域における診療（治療）ガイドライン作成ならびにガイドライン集作成準備、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等を行った。便秘ガイドライン、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行った。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、市販後の調査を行っている。また、生物学的製剤の安全性の確認のための調査を行った。胃食道逆流の薬剤で小児適応薬として、H₂ ブロッカーの薬品の小児適応と剤形変更薬の小児適応が認められた。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、検討事項となっている。適切なガイドラインが小児適応拡大の大きな援助となることが判明し、新規ガイドラインの作成ならびにガイドラインの整理を行うことが小児栄養消化器肝臓学会の決議で決まり、委員会が出来上がり、活動開始となった。

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)

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（プライオリティリスト参照）

- ③ 生物学的製剤（レミケード）の小児適応の安全性の検討
- 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
- ⑥ 小児栄養消化器肝臓領域ガイドライン集準備

A. 研究目的

小児栄養消化器肝臓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領域のガイドライン作

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、さらに、散剤の申請が行われ認可された。
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している。
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中。
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、接種時期に関して世界共通となるよう添付文書の変更を依頼した。

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、エビデンスの収集に多大な労力と時間を要する。しかしながら、各薬剤メーカーは小児適応に消極的であり、さらにインセンティブが必要と考えられた。

ガイドライン作成が小児適応の拡大に大きく寄与することが確認された。このため、小児栄養消化器肝臓学会を中心にワーキンググループを立ち上げることとなった。

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。

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(5):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(10):936-45.
4. Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. [Prevention of mother-to-child and intrafamilial transmission in hepatitis B virus infection]. *Nihon Rinsho.* 2011 May;69 Suppl 4:390-6. 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 (1):34-9.
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. 43 (6): 1056-60, 2011
 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 52 (8): 1111-1116, 2011
 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 64 (4): S1-5, 2011
 9. Yokota SI, Toita N, Yamamoto S, Fujii N, Konno M. Positive Relationship Between a Polymorphism in *Helicobacter pylori* Neutrophil-Activating Protein A Gene and Iron-Deficiency Anemia. *Helicobacter.* 2012 Oct 3. doi:10.1111/hel.12011.
 10. Koseki N, Teramoto S, Kaiho M, Gomi-Endo R, Yoshioka M, Takahashi Y, Nakayama T, Sawada H, Konno M, et al. :Detection of human bocaviruses 1 to 4 from nasopharyngeal swab samples collected from patients with respiratory tract infections. *J Clin Microbiol.* 2012;50(6):2118-21.
 11. Kawashima H, Morichi S, Okumara A, Nakagawa S, Morishima. Treatment of pandemic influenza A (H1N1) 2009 - associated encephalopathy in children. *Scand J Infect Dis.* 2012 ; 44 : 941-7.
 12. Kashiwagi Y, Kawashima H, Akamatsu N, et al. Efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease by cytokine profiling. *Ther Apher Dial.* 2012;16:281-3.
 13. Kawashima H, Morichi S, Okumara A, et al. National survey of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in Japanese children. *J Med Virol.* 2012; 84:1151-6.
 14. Kawashima H, Kashiwagi Y, Ioi H, et al. . Production of chemokines in respiratory syncytial virus infection with central nervous system manifestations. *J Infect Chemother.* 2012;18:827-31.
 15. Ishida Y, Miyajima T, Shimura M, Morichi S, Morishima Y, Ioi H, Oana S, Yamanaka G, Kawashima H, Hoshikawa A. [Successful treatment of congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir]. *No To Hattatsu.* 2012;44:55-9.
 16. Nakayama T, Kashiwagi Y, Kawashima H, et al. .Alum-adjuvanted H5N1 whole virion inactivated vaccine (WIV) enhanced inflammatory cytokine productions. *Vaccine.* 2012;30(26):3885-90.
 17. Nakamura H, Kawashima H, Azuma R, : Pharmacokinetics of the h(2) blocker roxatidine acetate hydrochloride in pediatric patients, in comparison with healthy adult volunteers. *Drug Metab*

Pharmacokinet. 2012;27:422-9.

18. Takahashi Y, Fukusato T, Inui A, Fujisawa T. [Pediatric nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis]. *Nihon Rinsho*. 2012;70:1827-34.
19. Nagasaka H, Miida T, Inui A, et al... Fatty liver and anti-oxidant enzyme activities along with peroxisome proliferator-activated receptors γ and α expressions in the liver of Wilson's disease. *Mol Genet Metab*. 2012; 107 : 542-7.
20. Komatsu H, Inui A, Sogo T, Fujisawa T. [Clostridium perfringens]. *Nihon Rinsho*. 2012;70(8):1357-61.
21. Komatsu H, Inui A, Sogo T, et al. Tears from children with chronic hepatitis B virus (HBV) infection are infectious vehicles of HBV transmission: experimental transmission of HBV by tears, using mice with chimeric human livers. *J Infect Dis*. 2012;206:478-85.
22. Tomomasa T, Tajiri H, Kagimoto S, Shimizu T, Yoden A, Ushijima K, Uchida K, Kaneko H, Abukawa D, et al. Leukocytapheresis in pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:34-9.

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。
リバビリオン	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。
ポリカルボフィルカルシウム	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。
メシル酸カモスタット・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。
プレデニン	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。
モサプリド	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

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	メロニダゾール
販売名	ヘプタックス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 アモペニキシン	クラリス クラリシッド	フラジール アズゾール
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				
要望の分類 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)	「 <u>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。</u> 」	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、 <u>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。</u>			