

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する 専門作業班（WG）の評価

<小児 WG>

目 次

<代謝性疾患用薬分野>

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における適応外薬

パミドロン酸二ナトリウム（要望番号；II-163.1）…………	1
パミドロン酸二ナトリウム（要望番号；II-163.2）…………	2

【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】

本邦における適応外薬

ソマトロピン（遺伝子組換え）（要望番号；II-114）…………	3
---------------------------------	---

<その他分野（消化器官用薬、解毒剤、その他）>

【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】

本邦における適応外薬

ミコフェノール酸 モフェチル （要望番号；II-234.1）…………	5
ミコフェノール酸 モフェチル （要望番号；II-234.2）…………	6

目 次（つづき）

<循環器器官用薬分野>

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における未承認薬

イブプロフェン リジン塩（要望番号；II-33）…………… 7

本邦における適応外薬

カンデサルタン シレキセチル
（要望番号；II-69.1）…………… 8

カンデサルタン シレキセチル
（要望番号；II-69.2）…………… 9

プロプラノロール（要望番号；II-203）…………… 10

【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】

本邦における適応外薬

ロサルタンカリウム（要望番号；II-285）…………… 11

要望番号	II-163.1	要望者名	特定非営利活動法人 骨形成不全症協会											
要望された医薬品	一般名	パミドロン酸二ナトリウム												
	会社名	ノバルティス ファーマ株式会社												
要望内容	効能・効果	骨形成不全症による骨折予防												
	用法・用量	<p>通常、小児の骨形成不全症に対してはパミドロン酸二ナトリウム（無水物）として下記の量を4時間以上かけて、3日間点滴静脈内投与を行う。この投与を1クールとし、通常下記の表のように投与間隔を置き繰り返す。ただし、一日投与量は60mgを越えないこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>投与量</th> <th>投与間隔</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2歳未満</td> <td>0.5mg/kg X3日</td> <td>2ヶ月</td> </tr> <tr> <td>2歳以上3歳未満</td> <td>0.75mg/kg X3日</td> <td>3ヶ月</td> </tr> <tr> <td>3歳以上</td> <td>1.0 mg/kg X3日</td> <td>4ヶ月</td> </tr> </tbody> </table>		年齢	投与量	投与間隔	2歳未満	0.5mg/kg X3日	2ヶ月	2歳以上3歳未満	0.75mg/kg X3日	3ヶ月	3歳以上	1.0 mg/kg X3日
年齢	投与量	投与間隔												
2歳未満	0.5mg/kg X3日	2ヶ月												
2歳以上3歳未満	0.75mg/kg X3日	3ヶ月												
3歳以上	1.0 mg/kg X3日	4ヶ月												
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> イ [特記事項] 骨形成不全症患者において、頻回の長管骨骨折（2～50回/年）や持続的な脊椎圧迫骨折等の多発骨折により、成人後も骨変形により車椅子や介護が必要となる場合があることから、イの基準に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア [特記事項] 要望された適応について、欧米等6か国における承認はないものの、海外のガイドラインとして提出された文献等において、臨床試験等を踏まえ、要望と同様の用法・用量が記載されている。また、国内の骨形成不全症の診療ガイドラインにおいて、骨形成不全症に伴う易骨折性に対する治療として、適応外ではあるが本剤による治療及び要望された用法・用量について記載されている。さらに、骨形成不全症による易骨折性の治療を目的とした国内既承認薬はないことから、アの基準に該当すると判断した。</p>													
備考	本剤の効能・効果の妥当性については、今後、承認審査等において検討される事項と考えるが、開発要請時においては「骨形成不全症」を適応とすることが適当と考える。													

要望番号	II-163.2	要望者名	日本小児内分泌学会											
要望された医薬品	一般名	パミドロン酸二ナトリウム												
	会社名	ノバルティス ファーマ株式会社												
要望内容	効能・効果	骨形成不全症による骨折予防												
	用法・用量	<p>小児の骨形成不全症に対してはパミドロン酸二ナトリウム（無水物）として下記の量を4時間以上かけて、3日間点滴静脈内投与を行う。この投与を1クールとし、下記の表のように投与間隔を置き、繰り返す。ただし一日投与量は60mgを越えない。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>投与量</th> <th>投与間隔</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2歳未満</td> <td>0.5mg/kg X3日</td> <td>2ヶ月</td> </tr> <tr> <td>2歳以上3歳未満</td> <td>0.75mg/kg X3日</td> <td>3ヶ月</td> </tr> <tr> <td>3歳以上</td> <td>1.0 mg/kg X3日</td> <td>4ヶ月</td> </tr> </tbody> </table>		年齢	投与量	投与間隔	2歳未満	0.5mg/kg X3日	2ヶ月	2歳以上3歳未満	0.75mg/kg X3日	3ヶ月	3歳以上	1.0 mg/kg X3日
年齢	投与量	投与間隔												
2歳未満	0.5mg/kg X3日	2ヶ月												
2歳以上3歳未満	0.75mg/kg X3日	3ヶ月												
3歳以上	1.0 mg/kg X3日	4ヶ月												
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> イ [特記事項] 骨形成不全症患者において、頻回の長管骨骨折（2～50回/年）や持続的な脊椎圧迫骨折等の多発骨折により、成人後も骨変形により車椅子や介護が必要となる場合があることから、イの基準に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア [特記事項] 要望された適応について、欧米等6か国における承認はないものの、海外のガイドラインとして提出された文献等において、臨床試験等を踏まえ、要望と同様の用法・用量が記載されている。また、国内の骨形成不全症の診療ガイドラインにおいて、骨形成不全症に伴う易骨折性に対する治療として、適応外ではあるが本剤による治療及び要望された用法・用量について記載されている。さらに、骨形成不全症による易骨折性の治療を目的とした国内既承認薬はないことから、アの基準に該当すると判断した。</p>													
備考	本剤の効能・効果の妥当性については、今後、承認審査等において検討される事項と考えるが、開発要請時においては「骨形成不全症」を適応とすることが適当と考える。													

要望番号	II-114	要望者名	小児腎臓病学会
要望された医薬品	一般名	ソマトロピン（遺伝子組換え）	
	会社名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	
要望内容	効能・効果	骨端閉鎖を伴わない、腎移植後の低身長	
	用法・用量	通常1週間に体重kg当たり、遺伝子組換えヒト成長ホルモンとして0.35mgを6～7回に分けて皮下注射する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>[特記事項]</p> <p>腎移植後の成長は、移植腎機能、ステロイド投与及び腎移植時期等の影響を受けることが知られているが、国内のガイドラインとして提出された「腎移植後内科・小児科系合併症の診療ガイドライン 2011」（以下、「国内ガイドライン」）では、腎移植を受けた小児の最終身長に関して約30%の症例で成長障害（低身長）を認めたとの報告があり、小児腎移植患者における低身長が一律に重篤性の高い疾患であるとまでは判断できないと考える。また、国内ガイドラインにおいて、低身長を呈した小児末期腎不全患者は入院率が高く、死亡リスクも約2～3倍高いとの報告が引用されており、また、小児腎移植患者の最終身長と社会生活の質との関連を検討した報告によれば、学歴、就職、結婚、親からの独立の4項目が最終身長と関連があったとされている旨の記載があるが、引用された文献ではそれらの関連性について明確な解釈は困難であるとされている^{1) 2)}。</p> <p>1) Fruth SL, et al., <i>Pediatr Nephrol</i>, 17: 450-5, 2002</p> <p>2) Broyer M, et al., <i>Transplantation</i>, 77: 1033-7, 2004</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>[特記事項]</p> <p>本邦において、成長ホルモン製剤を含め、腎移植後の低身長の適応で承認されている医薬品はない。また、国内ガイドラインにおいて、腎移植後成長障害（低身長）に対する治療方針として「1. 移植腎機能の保持、2. ステロイドの隔日投与、減量そして中止、3. 腎移植時期、4. 成長障害発症病態関連因子に対する治療、5. 保存期腎不全、透析療法期の治療、6. ヒトリコンビナント成長ホルモン」が挙げられているが、薬物療法が必須であるとは判断できないと考える。さらに、国内外において、遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤は慢性腎不全における低身長に対して承認されているが、要望内容である腎移植後における低身長の</p>		

	適応は承認されておらず、腎移植後も成長ホルモン製剤の投与を継続することについて、適切に評価された臨床試験は現時点で実施されていないことから、腎移植後には成長ホルモン製剤の投与を終了すべきである旨が欧米の添付文書において注意喚起されていることも考慮すると、医療上の有用性が高いとまでは判断できないと考える。
備 考	

要望番号	II-234.1	要望者名	日本小児腎臓病学会
要望された医薬品	一般名	ミコフェノール酸 モフェチル	
	会社名	中外製薬株式会社	
要望内容	効能・効果	小児期発症ネフローゼ症候群（頻回再発型）	
	用法・用量	小児：600～1,200 mg/m ² （分2）《上限 2,000 mg/日》	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>[特記事項]</p> <p>小児におけるネフローゼ症候群は2～6歳に好発し、その約9割は第一選択薬であるステロイドに感受性を示す。しかしながら、ステロイドで寛解した場合であっても、約半数は1年間に4回以上の再発を繰り返す頻回再発型ネフローゼ症候群やステロイドの減量や中止に伴い再発するステロイド依存性ネフローゼ症候群に移行するとされている。小児患者における通院又は入院治療やステロイド又は免疫抑制薬等の治療薬による副作用の発現により日常生活に大きな影響を受けること、成人期まで持ち越す場合があること等を踏まえ、ウの基準に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>[特記事項]</p> <p>要望された適応について、欧米等6か国における承認はない。また、海外において、シクロスポリンを対照とした小規模な非盲検無作為化比較試験が実施されているが、当該試験について報告された文献及び本年公表された Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) のガイドライン¹⁾における評価を踏まえても、有効性及び安全性は明らかにされていないと考える。当該ガイドラインにおいて、頻回再発型及びステロイド依存性ネフローゼ症候群患者に対するコルチコステロイドの減量を目的とした免疫抑制剤の投与について記載されているが、本邦においてネフローゼ症候群の適応が承認されているシクロホスファミド及びシクロスポリンが本剤よりも高いグレードで推奨されており、本剤とこれらの薬剤との使い分けあるいは国内既承認薬で治療困難な患者における有用性は明らかにされていないと考えられる。また、海外においてシクロホスファミドを対照薬とした無作為化比較試験が実施中とされており、現時点で本剤が標準的療法に位置づけられているとは判断できないと考える。したがって、ア～ウのいずれの基準にも該当しないと判断した。</p> <p style="text-align: right;">1) KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis</p>		
備考			

要望番号	II-234.2	要望者名	東京「腎炎・ネフローゼ児」を守る会
要望された医薬品	一般名	ミコフェノール酸 モフェチル	
	会社名	中外製薬株式会社	
要望内容	効能・効果	小児期発症ネフローゼ症候群（頻回再発型）	
	用法・用量	ミコフェノール酸モフェチルとして 600～1,200mg/m ² を一日 2 回に分けて投与する《上限 2,000mg/日》	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [特記事項]</p> <p>小児におけるネフローゼ症候群は 2～6 歳に好発し、その約 9 割は第一選択薬であるステロイドに感受性を示す。しかしながら、ステロイドで寛解した場合であっても、約半数は 1 年間に 4 回以上の再発を繰り返す頻回再発型ネフローゼ症候群やステロイドの減量や中止に伴い再発するステロイド依存性ネフローゼ症候群に移行するとされている。小児患者における通院又は入院治療やステロイド又は免疫抑制薬等の治療薬による副作用の発現により日常生活に大きな影響を受けること、成人期まで持ち越す場合があること等を踏まえ、ウの基準に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [特記事項]</p> <p>要望された適応について、欧米等 6 か国における承認はない。また、海外において、シクロスポリンを対照とした小規模な非盲検無作為化比較試験が実施されているが、当該試験について報告された文献及び本年公表された Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) のガイドライン¹⁾ における評価を踏まえても、有効性及び安全性は明らかにされていないと考える。当該ガイドラインにおいて、頻回再発型及びステロイド依存性ネフローゼ症候群患者に対するコルチコステロイドの減量を目的とした免疫抑制剤の投与について記載されているが、本邦においてネフローゼ症候群の適応が承認されているシクロホスファミド及びシクロスポリンが本剤よりも高いグレードで推奨されており、本剤とこれらの薬剤との使い分けあるいは国内既承認薬で治療困難な患者における有用性は明らかにされていないと考えられる。また、海外においてシクロホスファミドを対照薬とした無作為化比較試験が実施中とされており、現時点で本剤が標準的療法に位置づけられているとは判断できないと考える。したがって、ア～ウのいずれの基準にも該当しないと判断した。</p> <p style="text-align: right;">1) KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis</p>		
備考			

要望番号	II-33	要望者名	日本未熟児新生児学会
要望された医薬品	一般名	イブプロフェン リジン塩 Ibuprofen lysine Injection	
	会社名	LUNDBECK INC.	
要望内容	効能・効果	〈静注薬〉 早産児動脈管開存症	
	用法・用量	〈静注薬〉 初期投与量 10 mg/kg、24、48 時間後に 5 mg/kg ずつ静注。新生児集中治療室のみにおいて、新生児専門医の監視下で使用する。全 3 回の投与が 1 コースであり、動脈管が 48 時間後に閉鎖しなかった場合や再開通した場合は上述のコースを再度行う。2 コース目を終了しても変化がなければ外科的結紮を考慮する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア</p> <p>[特記事項]</p> <p>新生児医療の現場で、特に低出生体重児の医療において高頻度に発生する未熟児動脈管開存症は、重篤な病態であり、放置すれば心不全、肺出血をきたし、死亡することもあることから、アの基準に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> ウ</p> <p>[特記事項]</p> <p>欧米等の承認内容、国際的な教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、欧米等において標準的療法に位置づけられており、2010 年に公表されたコクランレビューによると、国内で承認されているインドメタシンに比べて乏尿等の副作用が少ないことなどが記載されており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えることから、ウの基準に該当すると判断した。</p>		
備考			

要望番号	II-69.1	要望者名	小児循環器学会
要望された医薬品	一般名	カンデサルタン シレキセチル	
	会社名	武田薬品工業株式会社	
要望内容	効能・効果	小児高血圧症	
	用法・用量	1歳以上6歳未満の小児に対し、0.05～0.4 mg/kg を1日1回経口投与する。 体重50 kg未満の6歳以上の小児に対し2～12 mg を1日1回経口投与する。体重50 kg以上の6歳以上の小児に対し、4～12 mg を1日1回経口投与する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> イ</p> <p>[特記事項]</p> <p>小児期のうちに重大な臓器障害を合併する可能性は少ないものの、動脈硬化の主要な危険因子であり、長期的には成人同様心不全等の心血管系疾患や腎不全に至る可能性のある疾患であることから、イの基準に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ウ</p> <p>[特記事項]</p> <p>小児高血圧を対象とした、本剤と同じ作用機序であるARBについては、バルサルタンが本検討会議にて公知申請に該当すると判断されているが、バルサルタンの対象は6歳以上である。本要望については、1歳以上が対象となっており、また海外ガイドライン、教科書に記載がなされていることから、ウの基準に該当すると判断した。</p>		
備考			

要望番号	II-69.2	要望者名	小児腎臓病学会
要望された医薬品	一般名	カンデサルタン シレキセチル	
	会社名	武田薬品工業株式会社	
要望内容	効能・効果	小児高血圧症	
	用法・用量	1歳以上6歳未満の小児に対し、0.05～0.4 mg/kg を1日1回経口投与する。 6歳以上の小児に対し、2～8 mg を1日1回経口投与し、必要に応じ12 mg まで増量する。 ただし、腎障害を伴う場合には、低用量から投与を開始し、必要に応じ8 mg まで増量する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> イ</p> <p>[特記事項]</p> <p>小児期のうちに重大な臓器障害を合併する可能性は少ないものの、動脈硬化の主要な危険因子であり、長期的には成人同様心不全等の心血管系疾患や腎不全に至る可能性のある疾患であることから、イの基準に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ウ</p> <p>[特記事項]</p> <p>小児高血圧を対象とした、本剤と同じ作用機序である ARB については、バルサルタンが本検討会議にて公知申請に該当すると判断されているが、バルサルタンの対象は6歳以上である。本要望については、1歳以上が対象となっており、また海外ガイドライン、教科書に記載がなされていることから、ウの基準に該当すると判断した。</p>		
備考			

要望番号	II-203	要望者名	小児循環器学会
要望された医薬品	一般名	プロプラノロール	
	会社名	アストラゼネカ株式会社	
要望内容	効能・効果	ファロー四徴症	
	用法・用量	1 mg/kg までの用量を1日3-4回投与。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/>ア</p> <p>[特記事項]</p> <p>ファロー四徴症により生じる低酸素発作は、低酸素血症の進行、ショック状態を引き起こし、致命的となることから、アの基準に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/>ウ</p> <p>[特記事項]</p> <p>欧米等の承認内容、国際的な教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内で承認されているカルテオロールについては、高血糖の副作用が懸念されることから新たな治療選択肢が求められており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えることから、ウの基準に該当すると判断した。</p>		
備考			

要望番号	II-285	要望者名	小児循環器学会
要望された医薬品	一般名	ロサルタンカリウム	
	会社名	MSD 株式会社	
要望内容	効能・効果	小児高血圧症	
	用法・用量	初期量 0.7 mg/kg 1 日 1 回（最大 50 mg/日）投与量は症状を観察しながら 1.4 mg/kg/日（最大 100 mg/日）まで増量可能	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [イ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>小児期のうちに重大な臓器障害を合併する可能性は少ないものの、動脈硬化の主要な危険因子であり、長期的には成人同様心不全等の心血管系疾患や腎不全に至る可能性のある疾患であることから、イの基準に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [エ]</p> <p>[特記事項]</p> <p>本要望については、海外ガイドライン、教科書等に記載されているものの、小児高血圧を対象とした、本剤と同じ作用機序である ARB については、バルサルタンが本検討会議にて公知申請に該当すると判断されている。本剤については、バルサルタンと比較して有用性が期待できる点は見あたらないことから、エの基準に該当すると判断した。</p>		
備考			