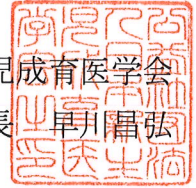


令和4年11月

厚生労働大臣  
加藤 勝信 殿

公益社団法人日本新生児成育医学会  
理事長 早川 昌弘



日本小児呼吸器学会  
理事長 高瀬 真人



ヒドロキシクロロキン硫酸塩製剤（プラケニル®）の  
6歳未満小児への禁忌条項削除についてのお願い

先天性肺胞蛋白症を含む遺伝性間質性肺疾患は、遺伝子変異が主因となって起こる重症の肺疾患で、小児慢性特定疾病にも指定されています<sup>1</sup>。遺伝性間質性肺疾患では、肺胞（肺の中で換気と酸素化が主に行われる場所）が膨らんだ状態を維持して肺胞の機能の中心を担う肺サーファクタントの合成・分泌・代謝などに関連する遺伝子の異常により、肺胞が虚脱する（呼吸窮迫症候群）、肺胞に蛋白様物質が蓄積する（肺胞蛋白症）、肺胞の壁が厚くなって酸素を取り入れにくくなる（間質性肺炎）などの病態を呈します。遺伝性肺胞蛋白症の原因となる遺伝子には、現在のところ *ABCA3*、*FTPB*、*SFTPC*、*CSF2RA*、*CSF2RB*、*NKX2-1*、*FOXF1*、*GATA2*、*OAS1*、*MARS1*、*FARSB*、*FARSA* 遺伝子などが知られています。特に、*ABCA3* (*ATP binding cassette transporter A3*) 遺伝子異常が原因の *ABCA3* 異常症は、出生時に呼吸窮迫症候群を経過し、後に高度の肺胞蛋白症あるいは間質性肺炎を来たす難治疾患です。治療薬の候補としては、人工肺サーファクタント、ステロイド剤、アジスロマイシン、ヒドロキシクロロキン（以下 HCQ）が、そして究極の治療として肺移植が挙がっていますが<sup>1,2</sup>、前三者では症状の改善が得られない症例も多く、そのような症例は致命的な経過をとります。

近年、重症型の遺伝性間質性肺疾患への HCQ の有効性を示唆する症例報告が散見されています<sup>3</sup>。欧州の治療ガイドラインでは、HCQ が治療薬の1つとして推奨されています<sup>4</sup>。また本邦でも、小児慢性特定疾患情報センターのウェブサイトにもクロロキン製剤の有効性が記載されており、近日中に公開される予定の日本小児呼吸器学会の診療ガイドラインにも掲載予定と伺っています。

現在、本邦では、HCQは皮膚エリテマトーデスおよび全身性エリテマトーデスの治療薬として承認されています。しかし、6歳未満の小児に対しては、HCQの前身薬のクロロキンの副作用に小児の網膜症発症があったことを理由に禁忌とされています。

HCQはクロロキンの副作用を減ずることを目的に開発された薬剤です。日本小児呼吸器学会は平成17-19年に行った全国調査で、HCQを投与された小児で網膜症の報告はなかったことを確認しています<sup>5</sup>。また、同様に、小児特発性間質性肺炎に対するHCQ治療の報告では、500日以上投与された14例で網膜症の発症はありませんでした。そして現在のCOVID-19パンデミックにおいても初期には、海外では、小児例の治療にHCQの使用が推奨されていました。

ABCA3異常症を代表とする重症型の遺伝性間質性肺疾患患者に、人工肺サーファクタント、ステロイド剤、アジスロマイシン投与が無効だった場合に、HCQが投与できないと、治療法は肺移植しか残されていません。体格の小さな新生児、乳幼児では、肺移植は不可能です。このような患者さんの治療にあたっている施設では、それぞれの施設の倫理審査を経て、定期的な眼科診察を行いながら、慎重にHCQを投与しています。しかし同剤の添付文書の「禁忌条項」に「6歳未満小児」と明確に記載されているため、倫理審査に時間がかかり、生命の危機にある患者さんの治療計画に影響を及ぼしています。

以上を整理しますと、本要望書を提出する根拠は以下の6点となります。

#### 小児の遺伝性間質性肺疾患に対するHCQの使用は

- 1) 欧州（北米を含む）のガイドラインで推奨されている
- 2) 日本のガイドラインで推奨予定である
- 3) 小児慢性特定疾病「先天性肺胞蛋白症」および「特発性間質性肺炎」の「概要」に記載がある
- 4) 6歳未満に対する「禁忌」の根拠がHCQの副作用ではなく、クロロキンの副作用である
- 5) 小児の間質性肺疾患に対するHCQ使用による副作用として網膜症の報告が検索した範囲では発見できなかった
- 6) 重症型の遺伝性間質性肺疾患の救命の為には、治療の選択肢を少しでも確保する必要がある

以上より遺伝性間質性肺疾患症例へのHCQ使用のためのプロセス（倫理審査など）が、より迅速に進められるように、ヒドロキシクロロキン硫酸塩製剤（プラケニル®）の6歳未満小児への禁忌条項削除を要望いたします。

厚生労働省におかれましては、この事情をご賢察の上、製薬企業から申請がありました

ら、速やかに手続きが進められますようご高配賜りたく、よろしくお願い申し上げます。

---

<sup>1</sup> 小児慢性特定疾患情報センターHP, 「先天性肺胞蛋白症 (遺伝子異常が原因の間質性肺疾患を含む。)」 [https://www.shouman.jp/disease/details/03\\_04\\_005/](https://www.shouman.jp/disease/details/03_04_005/) (2022年11月閲覧)

<sup>2</sup> 小児慢性特定疾患情報センターHP, 「特発性間質性肺炎」  
[https://www.shouman.jp/disease/details/03\\_04\\_004/](https://www.shouman.jp/disease/details/03_04_004/) (2022年11月閲覧)

<sup>3</sup> Shaaban et al. Hydroxychloroquine, a successful treatment for lung disease in ABCA3 deficiency gene mutation: a case report. J Med Case Reports (2021) 15:54  
<https://doi.org/10.1186/s13256-020-02604-5>

<sup>4</sup> Bush A et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax. 2015 Nov;70(11):1078-84.

<sup>5</sup> 日本小児呼吸器学会 [http://jspp1969.umin.jp/ind\\_img/syourei\\_sys\\_3P.pdf](http://jspp1969.umin.jp/ind_img/syourei_sys_3P.pdf)  
(2022年11月閲覧)

令和4年11月

厚生労働省医薬・生活衛生局長  
八神 敦雄 殿

公益社団法人日本新生児成育医学会  
理事長 早川昌弘



日本小児呼吸器学会  
理事長 高瀬真人



ヒドロキシクロロキン硫酸塩製剤（プラケニル®）の  
6歳未満小児への禁忌条項削除についてのお願い

先天性肺胞蛋白症を含む遺伝性間質性肺疾患は、遺伝子変異が主因となって起こる重症の肺疾患で、小児慢性特定疾病にも指定されています<sup>1</sup>。遺伝性間質性肺疾患では、肺胞（肺の中で換気と酸素化が主に行われる場所）が膨らんだ状態を維持して肺胞の機能の中心を担う肺サーファクタントの合成・分泌・代謝などに関連する遺伝子の異常により、肺胞が虚脱する（呼吸窮迫症候群）、肺胞に蛋白様物質が蓄積する（肺胞蛋白症）、肺胞の壁が厚くなって酸素を取り入れにくくなる（間質性肺炎）などの病態を呈します。遺伝性肺胞蛋白症の原因となる遺伝子には、現在のところ *ABCA3*、*FTPB*、*SFTPC*、*CSF2RA*、*CSF2RB*、*NKX2-1*、*FOXF1*、*GATA2*、*OAS1*、*MARS1*、*FARSB*、*FARSA* 遺伝子などが知られています。特に、*ABCA3* (*ATP binding cassette transporter A3*) 遺伝子異常が原因の *ABCA3* 異常症は、出生時に呼吸窮迫症候群を経過し、後に高度の肺胞蛋白症あるいは間質性肺炎を来たす難治疾患です。治療薬の候補としては、人工肺サーファクタント、ステロイド剤、アジスロマイシン、ヒドロキシクロロキン（以下 HCQ）が、そして究極の治療として肺移植が挙げられています<sup>1,2</sup>、前三者では症状の改善が得られない症例も多く、そのような症例は致命的な経過をとります。

近年、重症型の遺伝性間質性肺疾患への HCQ の有効性を示唆する症例報告が散見されています<sup>3</sup>。欧州の治療ガイドラインでは、HCQ が治療薬の1つとして推奨されています<sup>4</sup>。また本邦でも、小児慢性特定疾患情報センターのウェブサイトにもクロロキン製剤の有効性が記載されており、近日中に公開される予定の日本小児呼吸器学会の診療ガイドラインにも掲載予定と伺っています。

現在、本邦では、HCQは皮膚エリテマトーデスおよび全身性エリテマトーデスの治療薬として承認されています。しかし、6歳未満の小児に対しては、HCQの前身薬のクロロキンの副作用に小児の網膜症発症があったことを理由に禁忌とされています。

HCQはクロロキンの副作用を減ずることを目的に開発された薬剤です。日本小児呼吸器学会は平成17-19年に行った全国調査で、HCQを投与された小児で網膜症の報告はなかったことを確認しています<sup>5</sup>。また、同様に、小児特発性間質性肺炎に対するHCQ治療の報告では、500日以上投与された14例で網膜症の発症はありませんでした。そして現在のCOVID-19パンデミックにおいても初期には、海外では、小児例の治療にHCQの使用が推奨されていました。

ABCA3異常症を代表とする重症型の遺伝性間質性肺疾患患者に、人工肺サーファクタント、ステロイド剤、アジスロマイシン投与が無効だった場合に、HCQが投与できないと、治療法は肺移植しか残されていません。体格の小さな新生児、乳幼児では、肺移植は不可能です。このような患者さんの治療にあたっている施設では、それぞれの施設の倫理審査を経て、定期的な眼科診察を行いながら、慎重にHCQを投与しています。しかし同剤の添付文書の「禁忌条項」に「6歳未満小児」と明確に記載されているため、倫理審査に時間がかかり、生命の危機にある患者さんの治療計画に影響を及ぼしています。

以上を整理しますと、本要望書を提出する根拠は以下の6点となります。

#### 小児の遺伝性間質性肺疾患に対するHCQの使用は

- 1) 欧州（北米を含む）のガイドラインで推奨されている
- 2) 日本のガイドラインで推奨予定である
- 3) 小児慢性特定疾病「先天性肺胞蛋白症」および「特発性間質性肺炎」の「概要」に記載がある
- 4) 6歳未満に対する「禁忌」の根拠がHCQの副作用ではなく、クロロキンの副作用である
- 5) 小児の間質性肺疾患に対するHCQ使用による副作用として網膜症の報告が検索した範囲では発見できなかった
- 6) 重症型の遺伝性間質性肺疾患の救命の為には、治療の選択肢を少しでも確保する必要がある

以上より遺伝性間質性肺疾患症例へのHCQ使用のためのプロセス（倫理審査など）が、より迅速に進められるように、ヒドロキシクロロキン硫酸塩製剤（プラケニル®）の6歳未満小児への禁忌条項削除を要望いたします。

厚生労働省におかれましては、この事情をご賢察の上、製薬企業から申請がありました

ら、速やかに手続きが進められますようご高配賜りたく、よろしくお願い申し上げます。

---

<sup>1</sup> 小児慢性特定疾患情報センターHP, 「先天性肺胞蛋白症 (遺伝子異常が原因の間質性肺疾患を含む。)」 [https://www.shouman.jp/disease/details/03\\_04\\_005/](https://www.shouman.jp/disease/details/03_04_005/) (2022年11月閲覧)

<sup>2</sup> 小児慢性特定疾患情報センターHP, 「特発性間質性肺炎」  
[https://www.shouman.jp/disease/details/03\\_04\\_004/](https://www.shouman.jp/disease/details/03_04_004/) (2022年11月閲覧)

<sup>3</sup> Shaaban et al. Hydroxychloroquine, a successful treatment for lung disease in ABCA3 deficiency gene mutation: a case report. J Med Case Reports (2021) 15:54  
<https://doi.org/10.1186/s13256-020-02604-5>

<sup>4</sup> Bush A et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax. 2015 Nov;70(11):1078-84.

<sup>5</sup> 日本小児呼吸器学会 [http://jspp1969.umin.jp/ind\\_img/syourei\\_sys\\_3P.pdf](http://jspp1969.umin.jp/ind_img/syourei_sys_3P.pdf)  
(2022年11月閲覧)

令和4年11月

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長

吉田 易範 殿

公益社団法人日本新生児成育医学会  
理事長 早川昌弘



日本小児呼吸器学会  
理事長 高瀬真人



ヒドロキシクロロキン硫酸塩製剤（プラケニル®）の  
6歳未満小児への禁忌条項削除についてのごお願い

先天性肺胞蛋白症を含む遺伝性間質性肺疾患は、遺伝子変異が主因となって起こる重症の肺疾患で、小児慢性特定疾病にも指定されています<sup>1</sup>。遺伝性間質性肺疾患では、肺胞（肺の中で換気と酸素化が主に行われる場所）が膨らんだ状態を維持して肺胞の機能の中心を担う肺サーファクタントの合成・分泌・代謝などに関連する遺伝子の異常により、肺胞が虚脱する（呼吸窮迫症候群）、肺胞に蛋白様物質が蓄積する（肺胞蛋白症）、肺胞の壁が厚くなって酸素を取り入れにくくなる（間質性肺炎）などの病態を呈します。遺伝性肺胞蛋白症の原因となる遺伝子には、現在のところ *ABCA3*、*FTPB*、*SFTPC*、*CSF2RA*、*CSF2RB*、*NKX2-1*、*FOXF1*、*GATA2*、*OAS1*、*MARS1*、*FARSB*、*FARSA* 遺伝子などが知られています。特に、*ABCA3*（*ATP binding cassette transporter A3*）遺伝子異常が原因の *ABCA3* 異常症は、出生時に呼吸窮迫症候群を経過し、後に高度の肺胞蛋白症あるいは間質性肺炎を来たす難治疾患です。治療薬の候補としては、人工肺サーファクタント、ステロイド剤、アジスロマイシン、ヒドロキシクロロキン（以下 HCQ）が、そして究極の治療として肺移植が挙げられています<sup>1,2</sup>、前三者では症状の改善が得られない症例も多く、そのような症例は致命的な経過をとります。

近年、重症型の遺伝性間質性肺疾患への HCQ の有効性を示唆する症例報告が散見されています<sup>3</sup>。欧州の治療ガイドラインでは、HCQ が治療薬の1つとして推奨されています<sup>4</sup>。また本邦でも、小児慢性特定疾患情報センターのウェブサイトにもクロロキン製剤の有効性が記載されており、近日中に公開される予定の日本小児呼吸器学会の診療ガイドラインにも掲載予定と伺っています。

現在、本邦では、HCQは皮膚エリテマトーデスおよび全身性エリテマトーデスの治療薬として承認されています。しかし、6歳未満の小児に対しては、HCQの前身薬のクロロキンの副作用に小児の網膜症発症があったことを理由に禁忌とされています。

HCQはクロロキンの副作用を減ずることを目的に開発された薬剤です。日本小児呼吸器学会は平成17-19年に行った全国調査で、HCQを投与された小児で網膜症の報告はなかったことを確認しています<sup>5</sup>。また、同様に、小児特発性間質性肺炎に対するHCQ治療の報告では、500日以上投与された14例で網膜症の発症はありませんでした。そして現在のCOVID-19パンデミックにおいても初期には、海外では、小児例の治療にHCQの使用が推奨されていました。

ABCA3異常症を代表とする重症型の遺伝性間質性肺疾患患者に、人工肺サーファクタント、ステロイド剤、アジスロマイシン投与が無効だった場合に、HCQが投与できないと、治療法は肺移植しか残されていません。体格の小さな新生児、乳幼児では、肺移植は不可能です。このような患者さんの治療にあたっている施設では、それぞれの施設の倫理審査を経て、定期的な眼科診察を行いながら、慎重にHCQを投与しています。しかし同剤の添付文書の「禁忌条項」に「6歳未満小児」と明確に記載されているため、倫理審査に時間がかかり、生命の危機にある患者さんの治療計画に影響を及ぼしています。

以上を整理しますと、本要望書を提出する根拠は以下の6点となります。

#### 小児の遺伝性間質性肺疾患に対するHCQの使用は

- 1) 欧州（北米を含む）のガイドラインで推奨されている
- 2) 日本のガイドラインで推奨予定である
- 3) 小児慢性特定疾病「先天性肺胞蛋白症」および「特発性間質性肺炎」の「概要」に記載がある
- 4) 6歳未満に対する「禁忌」の根拠がHCQの副作用ではなく、クロロキンの副作用である
- 5) 小児の間質性肺疾患に対するHCQ使用による副作用として網膜症の報告が検索した範囲では発見できなかった
- 6) 重症型の遺伝性間質性肺疾患の救命の為に、治療の選択肢を少しでも確保する必要がある

以上より遺伝性間質性肺疾患症例へのHCQ使用のためのプロセス（倫理審査など）が、より迅速に進められるように、ヒドロキシクロロキン硫酸塩製剤（プラケニル®）の6歳未満小児への禁忌条項削除を要望いたします。

厚生労働省におかれましては、この事情をご賢察の上、製薬企業から申請がありました



ら、速やかに手続きが進められますようご高配賜りたく、よろしくお願い申し上げます。

---

<sup>1</sup> 小児慢性特定疾患情報センターHP, 「先天性肺胞蛋白症 (遺伝子異常が原因の間質性肺疾患を含む。)」 [https://www.shouman.jp/disease/details/03\\_04\\_005/](https://www.shouman.jp/disease/details/03_04_005/) (2022年11月閲覧)

<sup>2</sup>小児慢性特定疾患情報センターHP, 「特発性間質性肺炎」  
[https://www.shouman.jp/disease/details/03\\_04\\_004/](https://www.shouman.jp/disease/details/03_04_004/) (2022年11月閲覧)

<sup>3</sup> Shaaban et al. Hydroxychloroquine, a successful treatment for lung disease in ABCA3 deficiency gene mutation: a case report. J Med Case Reports (2021) 15:54  
<https://doi.org/10.1186/s13256-020-02604-5>

<sup>4</sup> Bush A et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax. 2015 Nov;70(11):1078-84.

<sup>5</sup> 日本小児呼吸器学会 [http://jspp1969.umin.jp/ind\\_img/syourei\\_sys\\_3P.pdf](http://jspp1969.umin.jp/ind_img/syourei_sys_3P.pdf)  
(2022年11月閲覧)

令和4年11月

厚生労働省医政局長

榎本 健太郎 殿

公益社団法人日本新生児成育医学会  
理事長 早川昌弘



日本小児呼吸器学会  
理事長 高瀬真人



ヒドロキシクロロキン硫酸塩製剤（プラケニル®）の  
6歳未満小児への禁忌条項削除についてお願い

先天性肺胞蛋白症を含む遺伝性間質性肺疾患は、遺伝子変異が主因となって起こる重症の肺疾患で、小児慢性特定疾病にも指定されています<sup>1</sup>。遺伝性間質性肺疾患では、肺胞（肺の中で換気と酸素化が主に行われる場所）が膨らんだ状態を維持して肺胞の機能の中心を担う肺サーファクタントの合成・分泌・代謝などに関連する遺伝子の異常により、肺胞が虚脱する（呼吸窮迫症候群）、肺胞に蛋白様物質が蓄積する（肺胞蛋白症）、肺胞の壁が厚くなって酸素を取り入れにくくなる（間質性肺炎）などの病態を呈します。遺伝性肺胞蛋白症の原因となる遺伝子には、現在のところ *ABCA3*、*FTPB*、*SFTPC*、*CSF2RA*、*CSF2RB*、*NKX2-1*、*FOXF1*、*GATA2*、*OAS1*、*MARS1*、*FARSB*、*FARSA* 遺伝子などが知られています。特に、*ABCA3* (*ATP binding cassette transporter A3*) 遺伝子異常が原因の *ABCA3* 異常症は、出生時に呼吸窮迫症候群を経過し、後に高度の肺胞蛋白症あるいは間質性肺炎を来たす難治疾患です。治療薬の候補としては、人工肺サーファクタント、ステロイド剤、アジスロマイシン、ヒドロキシクロロキン（以下 HCQ）が、そして究極の治療として肺移植が挙げられています<sup>1,2</sup>、前三者では症状の改善が得られない症例も多く、そのような症例は致命的な経過をとります。

近年、重症型の遺伝性間質性肺疾患への HCQ の有効性を示唆する症例報告が散見されています<sup>3</sup>。欧州の治療ガイドラインでは、HCQ が治療薬の1つとして推奨されています<sup>4</sup>。また本邦でも、小児慢性特定疾患情報センターのウェブサイトにもクロロキン製剤の有効性が記載されており、近日中に公開される予定の日本小児呼吸器学会の診療ガイドラインにも掲載予定と伺っています。

現在、本邦では、HCQは皮膚エリテマトーデスおよび全身性エリテマトーデスの治療薬として承認されています。しかし、6歳未満の小児に対しては、HCQの前身薬のクロロキンの副作用に小児の網膜症発症があったことを理由に禁忌とされています。

HCQはクロロキンの副作用を減ずることを目的に開発された薬剤です。日本小児呼吸器学会は平成17-19年に行った全国調査で、HCQを投与された小児で網膜症の報告はなかったことを確認しています<sup>5</sup>。また、同様に、小児特発性間質性肺炎に対するHCQ治療の報告では、500日以上投与された14例で網膜症の発症はありませんでした。そして現在のCOVID-19パンデミックにおいても初期には、海外では、小児例の治療にHCQの使用が推奨されていました。

ABCA3異常症を代表とする重症型の遺伝性間質性肺疾患患者に、人工肺サーファクタント、ステロイド剤、アジスロマイシン投与が無効だった場合に、HCQが投与できないと、治療法は肺移植しか残されていません。体格の小さな新生児、乳幼児では、肺移植は不可能です。このような患者さんの治療にあたっている施設では、それぞれの施設の倫理審査を経て、定期的な眼科診察を行いながら、慎重にHCQを投与しています。しかし同剤の添付文書の「禁忌条項」に「6歳未満小児」と明確に記載されているため、倫理審査に時間がかかり、生命の危機にある患者さんの治療計画に影響を及ぼしています。

以上を整理しますと、本要望書を提出する根拠は以下の6点となります。

#### 小児の遺伝性間質性肺疾患に対するHCQの使用は

- 1) 欧州（北米を含む）のガイドラインで推奨されている
- 2) 日本のガイドラインで推奨予定である
- 3) 小児慢性特定疾病「先天性肺胞蛋白症」および「特発性間質性肺炎」の「概要」に記載がある
- 4) 6歳未満に対する「禁忌」の根拠がHCQの副作用ではなく、クロロキンの副作用である
- 5) 小児の間質性肺疾患に対するHCQ使用による副作用として網膜症の報告が検索した範囲では発見できなかった
- 6) 重症型の遺伝性間質性肺疾患の救命の為には、治療の選択肢を少しでも確保する必要がある

以上より遺伝性間質性肺疾患症例へのHCQ使用のためのプロセス（倫理審査など）が、より迅速に進められるように、ヒドロキシクロロキン硫酸塩製剤（プラケニル®）の6歳未満小児への禁忌条項削除を要望いたします。

厚生労働省におかれましては、この事情をご賢察の上、製薬企業から申請がありました

ら、速やかに手続きが進められますようご高配賜りたく、よろしくお願い申し上げます。

---

<sup>1</sup> 小児慢性特定疾患情報センターHP, 「先天性肺胞蛋白症 (遺伝子異常が原因の間質性肺疾患を含む。)」 [https://www.shouman.jp/disease/details/03\\_04\\_005/](https://www.shouman.jp/disease/details/03_04_005/) (2022年11月閲覧)

<sup>2</sup> 小児慢性特定疾患情報センターHP, 「特発性間質性肺炎」  
[https://www.shouman.jp/disease/details/03\\_04\\_004/](https://www.shouman.jp/disease/details/03_04_004/) (2022年11月閲覧)

<sup>3</sup> Shaaban et al. Hydroxychloroquine, a successful treatment for lung disease in ABCA3 deficiency gene mutation: a case report. J Med Case Reports (2021) 15:54  
<https://doi.org/10.1186/s13256-020-02604-5>

<sup>4</sup> Bush A et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax. 2015 Nov;70(11):1078-84.

<sup>5</sup> 日本小児呼吸器学会 [http://jspp1969.umin.jp/ind\\_img/syourei\\_sys\\_3P.pdf](http://jspp1969.umin.jp/ind_img/syourei_sys_3P.pdf)  
(2022年11月閲覧)

令和4年11月

厚生労働省医政局研究開発政策課長

荒木 裕人 殿

公益社団法人日本新生児成育医学会

理事長 早川昌弘



日本小児呼吸器学会

理事長 高瀬真人



ヒドロキシクロロキン硫酸塩製剤（プラケニル®）の  
6歳未満小児への禁忌条項削除についてお願い

先天性肺胞蛋白症を含む遺伝性間質性肺疾患は、遺伝子変異が主因となって起こる重症の肺疾患で、小児慢性特定疾病にも指定されています<sup>1</sup>。遺伝性間質性肺疾患では、肺胞（肺の中で換気と酸素化が主に行われる場所）が膨らんだ状態を維持して肺胞の機能の中心を担う肺サーファクタントの合成・分泌・代謝などに関連する遺伝子の異常により、肺胞が虚脱する（呼吸窮迫症候群）、肺胞に蛋白様物質が蓄積する（肺胞蛋白症）、肺胞の壁が厚くなって酸素を取り入れにくくなる（間質性肺炎）などの病態を呈します。遺伝性肺胞蛋白症の原因となる遺伝子には、現在のところ *ABCA3*、*FTPB*、*SFTPC*、*CSF2RA*、*CSF2RB*、*NKX2-1*、*FOXF1*、*GATA2*、*OAS1*、*MARS1*、*FARSB*、*FARSA* 遺伝子などが知られています。特に、*ABCA3*（*ATP binding cassette transporter A3*）遺伝子異常が原因の *ABCA3* 異常症は、出生時に呼吸窮迫症候群を経過し、後に高度の肺胞蛋白症あるいは間質性肺炎を来たす難治疾患です。治療薬の候補としては、人工肺サーファクタント、ステロイド剤、アジスロマイシン、ヒドロキシクロロキン（以下 HCQ）が、そして究極の治療として肺移植が挙げられています<sup>1,2</sup>、前三者では症状の改善が得られない症例も多く、そのような症例は致命的な経過をとります。

近年、重症型の遺伝性間質性肺疾患への HCQ の有効性を示唆する症例報告が散見されています<sup>3</sup>。欧州の治療ガイドラインでは、HCQ が治療薬の1つとして推奨されています<sup>4</sup>。また本邦でも、小児慢性特定疾患情報センターのウェブサイトにもクロロキン製剤の有効性が記載されており、近日中に公開される予定の日本小児呼吸器学会の診療ガイドラインにも掲載予定と伺っています。

現在、本邦では、HCQは皮膚エリテマトーデスおよび全身性エリテマトーデスの治療薬として承認されています。しかし、6歳未満の小児に対しては、HCQの前身薬のクロロキンの副作用に小児の網膜症発症があったことを理由に禁忌とされています。

HCQはクロロキンの副作用を減ずることを目的に開発された薬剤です。日本小児呼吸器学会は平成17-19年に行った全国調査で、HCQを投与された小児で網膜症の報告はなかったことを確認しています<sup>5</sup>。また、同様に、小児特発性間質性肺炎に対するHCQ治療の報告では、500日以上投与された14例で網膜症の発症はありませんでした。そして現在のCOVID-19パンデミックにおいても初期には、海外では、小児例の治療にHCQの使用が推奨されていました。

ABCA3異常症を代表とする重症型の遺伝性間質性肺疾患患者に、人工肺サーファクタント、ステロイド剤、アジスロマイシン投与が無効だった場合に、HCQが投与できないと、治療法は肺移植しか残されていません。体格の小さな新生児、乳幼児では、肺移植は不可能です。このような患者さんの治療にあたっている施設では、それぞれの施設の倫理審査を経て、定期的な眼科診察を行いながら、慎重にHCQを投与しています。しかし同剤の添付文書の「禁忌条項」に「6歳未満小児」と明確に記載されているため、倫理審査に時間がかかり、生命の危機にある患者さんの治療計画に影響を及ぼしています。

以上を整理しますと、本要望書を提出する根拠は以下の6点となります。

#### 小児の遺伝性間質性肺疾患に対するHCQの使用は

- 1) 欧州（北米を含む）のガイドラインで推奨されている
- 2) 日本のガイドラインで推奨予定である
- 3) 小児慢性特定疾病「先天性肺胞蛋白症」および「特発性間質性肺炎」の「概要」に記載がある
- 4) 6歳未満に対する「禁忌」の根拠がHCQの副作用ではなく、クロロキンの副作用である
- 5) 小児の間質性肺疾患に対するHCQ使用による副作用として網膜症の報告が検索した範囲では発見できなかった
- 6) 重症型の遺伝性間質性肺疾患の救命の為に、治療の選択肢を少しでも確保する必要がある

以上より遺伝性間質性肺疾患症例へのHCQ使用のためのプロセス（倫理審査など）が、より迅速に進められるように、ヒドロキシクロロキン硫酸塩製剤（プラケニル®）の6歳未満小児への禁忌条項削除を要望いたします。

厚生労働省におかれましては、この事情をご賢察の上、製薬企業から申請がありました

ら、速やかに手続きが進められますようご高配賜りたく、よろしくお願い申し上げます。

---

<sup>1</sup> 小児慢性特定疾患情報センターHP, 「先天性肺胞蛋白症 (遺伝子異常が原因の間質性肺疾患を含む。)」 [https://www.shouman.jp/disease/details/03\\_04\\_005/](https://www.shouman.jp/disease/details/03_04_005/) (2022年11月閲覧)

<sup>2</sup> 小児慢性特定疾患情報センターHP, 「特発性間質性肺炎」  
[https://www.shouman.jp/disease/details/03\\_04\\_004/](https://www.shouman.jp/disease/details/03_04_004/) (2022年11月閲覧)

<sup>3</sup> Shaaban et al. Hydroxychloroquine, a successful treatment for lung disease in ABCA3 deficiency gene mutation: a case report. J Med Case Reports (2021) 15:54  
<https://doi.org/10.1186/s13256-020-02604-5>

<sup>4</sup> Bush A et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax. 2015 Nov;70(11):1078-84.

<sup>5</sup> 日本小児呼吸器学会 [http://jspp1969.umin.jp/ind\\_img/syourei\\_sys\\_3P.pdf](http://jspp1969.umin.jp/ind_img/syourei_sys_3P.pdf)  
(2022年11月閲覧)