

嚢胞性線維症の新規承認薬と未承認検査の使用状況の調査

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 みよし市病院事業管理者

共同研究者

近藤啓彰(みよし市民病院)

石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき(名古屋大学総合保健体育科学センター)

藤木理代(名古屋学芸大学管理栄養学部), 近藤志保(名古屋女子大学家政学部)

吉村邦彦(三井記念病院呼吸器内科), 竹山宜典(近畿大学医学部外科肝胆膵部門)

【研究要旨】

嚢胞性線維症 Cystic Fibrosis (CF) の治療薬として新規承認された高力価のリパーゼ製剤, ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬の市販開始後の使用状況 (2014年12月から2015年11月末) を調査した。2015年末までに市販後52ヶ月が経過したリパクレオン[®]は15例に, 市販後21ヶ月が経過したプルモザイム[®]は18例に, 市販後23ヶ月が経過したトービイ[®]は11例で使用された。新薬の CF 患者への普及が進んでおり, 重篤な副作用報告はないことが確認できた。昨年, 経済的な理由でプルモザイム[®]を中止した1例は, 再開となっていた。一方, CF の診断に必要なピロカルピンイオン導入法による汗試験装置は, みよし市民病院でのみ稼働している。これまでに15例の検査依頼があり, 5例が汗試験で CF と確診された。患者の居住地は愛知県が4例, 東北2例, 北陸3例, 近畿1例, 四国1例, 九州3例であった。呼吸状態の悪い7例の患者では, 技師を派遣して測定した。膵外分泌不全を伴う CF は重症患者が多く, 乳幼児期からの治療が必要である。乳幼児期の膵外分泌不全の診断に有用である便中エラスターゼは「医療ニーズの高い未承認医療機器等の早期導入に関する要望の募集」に応募中である。CF 患者の生命予後の改善は, 診断に必要な汗のクロライドイオン濃度と便中エラスターゼ測定が保険適用となり, 全国の医療機関で可能になることが必要である。

A. 研究目的

嚢胞性線維症 Cystic Fibrosis (CF) はわが国では極めて稀な疾患である。本研究班による第4回全国調査では, CF の発症頻度は出生59万人に1人, 年間生存罹患者数は15名程度であると推計されている^{1,2)}。本症は, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) と命名されたクロライドイオン(Cl⁻)チャネルの遺伝子変異を原因とする, 常染色体劣性遺伝性疾患である³⁾。予後は不良で, 患者の平均生存期間は約19年である¹⁾。CF 患者の生命予後の改善は, 本研究班が取り組んでいる重要な課題である。

汗の Cl⁻ 濃度の測定は, CF の診断には必須である^{4,5)}。CFTR は全身の外分泌腺における Cl⁻ 分泌と水分泌を調節している⁵⁾。CF の汗腺では CFTR を介する Cl⁻ の再吸収が障害されるために, 汗中の Cl⁻ 濃度が上昇する。汗の Cl⁻ 濃度の

測定は国際的に決められており, ピロカルピンイオン導入法⁴⁻⁷⁾が標準法である。小児でも簡単かつ安全に汗の採取ができる装置^{8,9)}が開発されてから30年が経過したが, わが国では未承認である。みよし市民病院に本装置を導入後, 3年間の実績を報告する。

膵導管細胞では CFTR は重炭酸イオン(HCO₃⁻)チャネルとして働く¹⁰⁾。CFTR の機能が失われると, 導管細胞は HCO₃⁻ と水の分泌ができない。膵液量は減少し, 管腔内は酸性となるため蛋白栓が形成され, 小膵管の閉塞がおきる。腺房細胞は徐々に失われ, 炎症と線維化が進行し, 膵嚢胞性線維症(cystic fibrosis of the pancreas)と呼ばれる病理像が完成する。膵の障害は胎生期に始まり, 幼児期に腺房細胞機能はほとんど失われ, 膵外分泌不全(pancreatic insufficiency: PI)となる¹¹⁾。便中エラスターゼを測定すれば, 採便だけでPIの診断が可能であ

る。本検査は乳幼児期におけるCFの膵外分泌機能の診断に有用であり^{12,13)}、欧米のガイドラインで推奨されている^{4,15)}。研究班では、便中エラスターゼの測定によるCF患者の膵外分泌機能を評価してきたが¹⁴⁾、わが国では未承認である。本年度は、第5回嚢胞線維症の二次調査の副調査として、26名の主治医に再調査の協力を依頼した。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(2010年)¹⁶⁾を受けて3つの新薬が承認され、CFの治療は大きく改善された。膵外分泌不全になると、消化吸収障害と栄養障害がおきる。乳幼児期にPIと診断したら高力価のリパーゼ製剤(2011年承認)を用いて、脂溶性ビタミン不足や発育障害の改善が可能になった。CFでは粘稠な分泌液により下気道が閉塞し、黄色ブドウ球菌などによる細菌感染を繰り返す。感染性の気道分泌物は、白血球由来の多量のDNAにより、更に粘稠となる。ドルナーゼアルファ(2012年承認)はこのDNAを分解するので、痰の喀出が改善される¹⁷⁾。緑膿菌感染を合併し、コロニーが形成されると感染のコントロールが困難になる。トブラマイシンの定期的吸入療法(2013年承認)は、気道の緑膿菌感染の進展を抑制することにより、肺機能の改善が期待できる¹⁸⁾。

難治性膵疾患に関する調査研究班(研究代表者：下瀬川徹)では、1)すべての患者に必要な薬を提供すること、2)副作用に速やかに対応すること、3)効果(予後)の検証を目的とし、「膵嚢胞線維症に関する会議」を開催した(2012年)¹⁹⁾。この会議で新規承認薬の副作用調査に登録された患者数の把握について、製造販売企業の協力が得られることになった。本年度も各社の協力が得て、新薬の登録状況を報告する。

B. 研究方法

調査の対象期間は2014年12月から2015年11月末までの1年間である。対象はパンクレアチン製剤(リパクレオン[®]、エーザイ株式会社)、ドルナーゼアルファ(プルモザイム[®]、中外製薬株式会社)およびトブラマイシン吸入用製剤(トービイ[®]、ノバルティスファーマ)の製造販売を行っ

た3社である。電子メールにて2014年12月、2015年5月および11月末時点の登録患者数を確認した。汗中のクロライドイオン(Cl⁻)濃度は、汗試験用イオン導入装置(Webster汗誘発装置3700)、Macroduct汗収集システム、Sweat・CheckTM汗伝導度アナライザーを用いて⁹⁾、ピロカルピンイオン導入法にて測定した。便中エラスターゼはELISA法(Pancreatic Elastase 1 Stool Test, ScheBo社)により測定した¹²⁾。

(倫理面への配慮)

新規承認薬の使用状況の調査および便中エラスターゼの測定は、みよし市民病院倫理委員会承認されている。平成24年度膵嚢胞線維症に関する会議において、新規承認薬の登録状況の調査について、対象となる製薬会社の同意を得た。調査内容は、登録患者数と重篤な副作用のみであるので、患者の匿名性は守られている。汗試験の他の医療機関からの依頼は、みよし市民病院地域医療連携室にて受付けた。主治医ならびに当院の医師が検査の目的、意義、内容、副作用につき、十分に説明して施行した。汗試験の結果は患者および主治医に報告した。便中エラスターゼの測定は匿名化されており、測定結果は主治医から患者に報告した。

C. 研究結果

(1) 新規承認薬の市販後調査の登録患者数

(表1)

高力価のリパーゼを含有するパンクレアチン製剤(リパクレオン[®])は2015年11月末時点で15例に使用されていた。2015年の新規登録患者は3例、患者の死亡は1例、転院により1例が中止となった。重篤な副作用の報告はなかった。

遺伝子組み換え型ヒトデオキシリボヌクレアーゼであるドルナーゼアルファ(プルモザイム[®])は2015年11月末時点で18例に使用されていた。中止は2例あり、理由は肺移植1例、症状軽減が1例であった。昨年、経済的理由によって中止した1例が、今回、再登録されていた。これまでに副作用の報告は3例あった。発声障害1例、呼吸困難1例、発熱1例であり、いずれも既知の副作用で非重篤であった。

表1 2015年のCF新規治療薬(リパクレオン)の登録患者数

| 治療薬 | リパクレオン | | |
|-----------|------------|------------|------------|
| 発売日 | 2011.8.31 | | |
| 調査時期 | 2014.12.31 | 2015.05.30 | 2015.11.30 |
| 新規登録患者数 | 6 | 2 | 1 |
| 前調査から継続 | 10 | 14 | 14 |
| 中止・中断 | 0 | 0 | 0 |
| 死亡による中止 | 1 | 1 | 0 |
| その他(転院) | 1 | 1 | 0 |
| 調査時点の患者数 | 14 | 14 | 15 |
| 副作用 | 0 | 0 | 0 |
| 有害事象 | 2 | 10 | 0 |
| CFに起因する事象 | 0 | 16 | 1 |

使用開始時点と登録時点は手続き上一致しないことがある

表2 2015年のCF新規治療薬(ブルモザイム)の登録患者数

| 治療薬 | ブルモザイム | | |
|-----------|------------|------------|------------|
| 発売日 | 2012.6.8 | | |
| 調査時期 | 2014.12.31 | 2015.05.30 | 2015.11.30 |
| 新規登録患者数 | 5 | 1 | 3* |
| 前調査から継続 | 17 | 15 | 15 |
| 中止・中断 | 4 | 2 | 0 |
| 死亡による中止 | 2 | 0 | 0 |
| その他(転院) | 0 | 0 | 0 |
| 調査時点の患者数 | 17 | 16 | 18 |
| 副作用 | 0 | 1 | 3† |
| 有害事象 | | | 58† |
| CFに起因する事象 | 0 | 0 | 0 |

使用開始時点と登録時点は手続き上一致しないことがある

* 経済的理由で中止した1例が再登録

† 累積数

表3 2015年のCF新規治療薬(トービイ)の登録患者数

| 治療薬 | トービイ | | |
|-----------|------------|------------|------------|
| 発売日 | 2013.1.9 | | |
| 調査時期 | 2014.12.31 | 2015.05.30 | 2015.11.30 |
| 新規登録患者数 | 2 | 0 | 2 |
| 前調査から継続 | 10 | 9 | 9 |
| 中止・中断 | 2 | 1 | 0 |
| 死亡による中止 | 0 | 0 | 0 |
| その他(転院) | 0 | 0 | 1 |
| 調査時点の患者数 | 10 | 9 | 11 |
| 副作用 | 0 | 0 | 0 |
| 有害事象 | | | 1 |
| CFに起因する事象 | 0 | 0 | 0 |

使用開始時点と登録時点は手続き上一致しないことがある

トブラマイシン吸入用製剤(トービイ®)は2015年11月末時点で11名に使用された。2例が新規登録され、2014年以降、1名が中止となった。有害事象の報告は1例あったが、現在も継続中であった。

(2) 汗試験の施行状況(表3)

表4にみよし市民病院における汗試験の施行状況を示す。2013年～2015年までの3年間に、全国の医療機関よりCF疑いの患者15名の検査依頼を受けた。この内、5名は汗のクロライド濃度が60mmol/L以上でCF確定であった。3名は境界領域(40-60 mmol/L)であったが、1名はその後、肺移植を受けた。患者の居住地は愛知県が4名、県外が11名(東北2名、北陸3名、近畿1名、四国1名、九州3名)であった。呼吸不全などにより来院が困難な7名は、当院の検査技師を依頼施設に派遣して施行した。

患者および健常人(計53名)の皮膚において、発汗刺激に用いるピロカルピンイオン導入法の副作用は認めなかった。

(3) 便中エラスターゼの施行状況

CF登録制度の主治医の協力を得て、17名CF患者(男性7名、女性10名)の便中エラスターゼを測定した。便中エラスターゼが200 μ g/g以下の膵外分泌不全(PI)の患者は男性5名、女性7名、計12名(71%)であった。膵外分泌の保たれる患者(pancreatic sufficiency: PS)は、男性2名、女性3名、計5名であった。PI患者の平均年齢(6.5歳)は、PS患者(27.6歳)より若かった。便中エラスターゼは、PI患者で3 \pm 5 (mean \pm SD; range: 0~13) μ g/g、PS患者は542 \pm 142 (range: 319~686) μ g/gと、両者が重なることはなかった。

D. 考察

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議¹⁶⁾の結果を受けて、高力価のリパーゼ製剤、ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬の製造販売が承認され、わが国も1997年の米国²⁰⁾と同じ状況になった。市販後52ヶ月が経過したリパクレオン®は15例に投与されていた。市販後21ヶ月が経過したプルモザイム®は18例に使用されていた。市販後23ヶ月が経過した

表4 2013-2015年度の汗試験(みよし市民病院)

| 患者性 | 年齢 | 居住県 | クロライド mmol/L * | 診断 | 対応 |
|-------|------|-----|----------------|---------|----------|
| 2013年 | | | | | |
| 女 | 11 歳 | 愛知 | 117 | CF | 来院 |
| 女 | 30 歳 | 福岡 | 46 | CF 疑い | 来院 |
| 女 | 38 歳 | 石川 | 47 | CF 疑い | 派遣(酸素療法) |
| 女 | 1 歳 | 愛知 | 58 | CF 疑い | 派遣(酸素療法) |
| 女 | 3 歳 | 愛媛 | 120 | CF | 来院 |
| 2014年 | | | | | |
| 男 | 2ヶ月 | 熊本 | 採取できず | 胎便性イレウス | 派遣(NICU) |
| 男 | 1歳 | 愛知 | 26 | 非CF | 派遣(入院中) |
| 男 | 3歳 | 宮城 | 25 | CF保因者 | 来院 |
| 女 | 10歳 | 福島 | 30 | 再発性膵炎 | 来院 |
| 2015年 | | | | | |
| 男 | 1歳 | 愛知 | 110 | CF | 派遣(入院中) |
| 男 | 23歳 | 福岡 | 88 | CF | 来院(酸素療法) |
| 女 | 53歳 | 石川 | 38 | 非CF | 派遣(酸素療法) |
| 男 | 24歳 | 大阪 | 68 | CF | 派遣(入院中) |
| 女 | 19歳 | 山梨 | 28 | 非CF | 来院 |
| 女 | 12歳 | 石川 | 30 | 非CF | 来院 |

トービイ®は11例で使用された。使用開始時期と副作用調査登録時期にずれがあるが、必要な患者には新薬が投与されていると考えられる。

薬剤に起因する重篤な副作用や、副作用による投与中止はなかった。今回の調査ではドルナーゼアルファで発声障害が報告されたが、吸入を中止する必要はなかった。2013年にトブラマイシン吸入用薬による喉頭痛(1例)およびフェイスマスク使用時の口唇の周囲炎(1例)の報告があった¹³⁾。その後は使用法の改善により副作用は生じていない。死亡による中止は、2015年5月までにリパクレオンで1例、トービイで1例あったが、同一症例かどうかは不明である。前年度、経済的に困難なためプルモザイムが中止となった1例は、今年度、再開されていた。詳細は不明であるが、CFが難病に指定された影響かもしれない。

汗のCF濃度の測定は、CFの診断には必須である⁴⁵⁾。この3年間にみよし市民病院に15例の検査依頼があった。5例が汗試験によりCFと確診された。3名は境界領域であったが、1名

は肺移植を受けた。愛知県(4例)だけでなく、東北、北陸、近畿、四国、九州の遠隔県の医療施設からの依頼(11例)も多かった。入院中もしくは呼吸不全などにより来院が困難な7名は、当院の検査技師を派遣して施行した。汗試験は保険診療で認められていないため、費用は全て病院負担となった。在宅酸素療法中の1例は九州からの来院であったが、帰路の酸素は不足するためサポート業者に依頼する必要があった。ピロカルピンイオン導入法による汗採取装置は、米国のWescor社の製品である。当初、フェニックスサイエンス株式会社からFDA(アメリカ食品医薬品局)の医療機器分類でclass Iとして輸入販売申請がなされた。しかし、医薬品医療機器総合機構からclass IIであるとの指摘を受け、国内での販売ができない状態である。2014年のFDAの見解では、CFの診断のためのイオン導入法は安全性と効果について十分な科学的根拠があり、class IIであるとされている(資料1)。汗試験は、1)発汗刺激、2)汗の収集、3)汗の分析(クロライドイオン濃度の測

資料 1

**Classification Discussion:
Iontophoresis Devices
Not Labeled for Use with a
Specific Drug**
21 CFR 890.5525 (b)
February 21, 2014

Division of Neurological and Physical Medicine Devices
Office of Device Evaluation
U.S. Food and Drug Administration

Outline

- **Regulatory Definition & Purpose of Meeting**
– Brian Pullin, M.S.
- **Description of Iontophoresis**
– Pavel Takmakov, Ph.D.
- **Regulatory History**
– Brian Pullin, M.S.
- **Literature Review**
– Xianghua Yin, M.D.
- **Clinical Review**
– Sung Yoon, M.D.
- **Concluding Remarks**
– Brian Pullin, M.S.

Purpose of This Meeting

Preamendments devices subject to 515(i) of FD&C Act. Iontophoresis devices not labeled for use with a specific drug are Class III, but marketed through the 510(k) process

Sufficient information to establish special controls to provide a reasonable assurance of safety and effectiveness?

Yes → Re-classify to Class II [510(k)]

No → Remain as Class III [PMA]

Regulatory Definition
21 CFR 890.5525 (a)

(a) *Iontophoresis device intended for certain specified uses -*

An iontophoresis device is a device that is intended to use a direct current to introduce ions of soluble salts or other drugs into the body and induce sweating for use in the diagnosis of cystic fibrosis or for other uses if the labeling of the drug intended for use with the device bears adequate directions for the device's use with that drug. When used in the diagnosis of cystic fibrosis, the sweat is collected and its composition and weight are determined. **Class II**

In other words

- indicated for use in the diagnosis of cystic fibrosis, or
- indicated for use with a specific drug that has been approved for delivery by iontophoresis

定)の3段階より成る。発汗刺激は55年前よりピロカルピンイオン導入法により行われている⁷⁾。Wescor社の装置では乾電池を使用し、マイクロプロセッサ制御により微量の通電(1.5 mA)を行い、ピロカルピンを皮膚に浸透させて発汗を促す。1986年に発売以来、Wescor社からFDAに有害事象として3件の軽度の皮膚火傷が報告されている。Wescor社のマニュアルによれば、発生頻度は1/50,000以下とされている。当院でこれまでに汗試験を施行した被験者53名(年齢:2ヶ月~60歳)では、検査中および検査後に痛みや皮膚障害を訴えた者はいなかった。今後、どのような基準を満たせば製品の輸入販売が許可されるか、検討中である。

CFはPIを伴う古典的CFと伴わないCFに分類できる²²⁾。今回の調査では、日本のCF患者の約70%は古典的CFであった。PI患者はCFTR遺伝子変異によりCFTR機能は1%以下である。若年発症の重症例が多く、本調査ではPI患者の平均年齢(6.5歳)は、PS患者(27.6歳)より若かった。また、今回行われた「嚢胞性線維症患者の就学状況調査」でも、PIの患者は小学校の低学年から通学が困難となることが明らかになった。便中エラスターゼを測定して200 μ g/g以下であれば、PIと診断できる¹²⁻¹⁴⁾。今回の測定では、PI患者の便中エラスターゼの濃度分布は0~13 μ g/gと、PS患者(319~686 μ g/g)と重なることはなかった。この結果は前回の調査¹⁴⁾と同じであり、CF患者における便中エラスターゼは、再現性の高い検査と考えられる。便中エラスターゼの測定は「医療ニーズの高い未承認医療機器等の早期導入に関する要望の募集」に日本膵臓学会から応募申請が提出され(2013年)、ヒアリングは終了している。しかし、現時点(2015年末)では承認されておらず、早期の承認が望まれる。

E. 結論

CFの標準的治療薬の普及が進んでおり、これまでに重篤な副作用報告はない。新規治療薬の有効な活用により、CF患者の生命予後を改善することが重要な課題である。CFの早期診断と早期治療のためには、汗のクロライドイオ

ン濃度と便中エラスターゼの測定が保険適用となり、全国の医療機関で測定可能になることが必要である。

F. 参考文献

1. 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 辻 一郎, 栗山進一 正宗 淳, 菊田和宏, 下瀬川 徹 第4回膵嚢胞線維症全国調査二次調査の解析 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成23年度総括・分担研究報告書2012: 341-354.
2. 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 中茎みゆき, 伊藤 治, 下瀬川 徹, 大槻 眞. わが国の膵嚢胞線維症(CF)の発症頻度: 全国疫学調査からの推定値. 日本消化器病学会雑誌 122; 2015:A406.
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA". Science. 1989;245 (4922) : 1066-1073.
4. Farrel et al., Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborn through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report (USA) J. Pediatr. 2008; 153: S4-S14.
5. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班. 膵嚢胞線維症の診療の手引き(大槻眞, 成瀬達 編). アークメディア2008.
6. 吉村邦彦. ピロカルピンイオン導入法. 膵嚢胞線維症の診療の手引き(大槻眞, 成瀬達 編). アークメディア2008: 20-21.
7. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics 1959;23 : 545-549.
8. Cole DE, Boucher MJ. Use of a new sample-collection device (Macroduct) in anion analysis of human sweat. Clin Chem.

- 1986;32:1375-1378.
9. Hammond KB1, Turcios NL, Gibson LE. Clinical evaluation of the macroduct sweat collection system and conductivity analyzer in the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1994;124:255-260.
 10. Ishiguro H, Steward MC, Naruse S, Ko SB, Goto H, Case RM, Kondo T, Yamamoto A. CFTR functions as a bicarbonate channel in pancreatic duct cells. *J Gen Physiol.* 2009 ;133:315-326.
 11. Imrie JR, Fagan DG, Sturgess JM. Quantitative evaluation of the development of the exocrine pancreas in cystic fibrosis and control infants. *Am J Pathol.* 1979 ;95:697-708.
 12. Daftary A1, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006;5:71-76.
 13. Naruse S, Ishiguro H, Ko SB, Yoshikawa T, Yamamoto T, Yamamoto A, Futakuchi S, Goto H, Saito Y, Takahashi S. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol.* 2006;41:901-908.
 14. 成瀬 達, 星野三生子, 伊藤 治, 濱田広幸, 柴田時宗, 近藤志保, 中莖みゆき, 石黒 洋, 山本明子, 藤木理代, 北川元二, 吉村邦彦, 下瀬川徹, 正宗 淳. 膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)の膵外分泌機能. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成23年度~25年度 総合研究報告書2014 : 330-336.
 15. Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis, 2011.
 16. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議. 厚生労働省関係審議会議事録等 その他(医薬食品局) (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/s0427-12.html>)
 17. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, Wohl ME, Konstan MW; Pulmozyme Early Intervention Trial Study Group. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr.* 2001;139:813-20.
 18. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, Vasiljev-K M, Borowitz D, Bowman CM, Marshall BC, Marshall S, Smith AL. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:23-30.
 19. 成瀬 達, 柴田時宗, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 下瀬川徹, 正宗 淳. 膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)の新規承認薬の現況. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成23年度~25年度 総合研究報告書2014 : 322--329.
 20. SM ロウ, JP クランシー, EJ ソーシャー. 嚢胞性線維症に光, 日本における嚢胞性線維症(石黒 洋, 成瀬 達) *日経サイエンス*41; 2011: 88-95.
 21. 成瀬 達, 柴田時宗, 近藤啓彰, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 正宗 淳, 下瀬川徹. 膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)の新規承認薬の現況(共同研究). 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成25年度分担研究報告書2014 : 246-250.
 22. Durno C1, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology.* 2002;123:1857-1864.
- G. 研究発表**
1. 論文発表 該当なし

2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

謝辞：本調査にご協力いただいた下記の CF 登録制度の先生方に深謝します。

金沢大学小児科 東馬智子，協仁会小松病院小児科 原田佳明，高松赤十字病院小児科 清水真樹，鹿児島大学医学部小児科 丸山慎介，名古屋第二赤十字病院小児科 神田康司，矢野聡子，名古屋市立西部医療センター小児外科 佐藤陽子，筑波メディカルセンター小児科 今井博則，磐田市立総合病院小児科 遠藤 彰，神奈川県立こども医療センター総合診療科 田上幸治，愛媛県立今治病院小児科 村上至孝，日本医科大学武蔵小杉病院呼吸器内科 白杵二郎，国立病院機構別府医療センター小児科 佐藤大祐。