

1) 動脈管依存性心疾患に対するプロスタグランジン E 1 (alprostadil alphadex)

適応と考えられる疾患：動脈管依存性先天性心疾患

容量：0.01~0.1 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$

他の治療法：Lipo PGE1

現在の保険適応：末梢血行障害、慢性閉塞性動脈症など

参考文献

Kramer HH, Sommer M, Rammos S, Krogmann O: Evaluation of low dose prostaglandin E1 treatment for ductus dependent congenital heart disease. Eur J Pediatr. 154(9):700-7, 1995.

Hussain A, al Khudhairi D : Supportive and emergency use of prostaglandin in the neonate with congenital heart disease. Middle East J Anesthesiol. 12(1):73-81, 1993.

Authors Rao PS: Comprehensive management of pulmonary atresia with intact ventricular septum. Ann Thorac Surg. 40(4):409-13, 1985.

2) 極めて高度の肺高血圧に対する一酸化窒素吸入療法

適応と考えられる疾患：心不全を伴う高度の肺高血圧、肺高血圧クリーゼ

容量：5 ~ 40 ppm

他の治療法：酸素投与など

現在の保険適応：なし

参考文献

Kovalchin JP. Mott AR. Rosen KL. Feltes TF.: Nitric oxide for the evaluation and treatment of pulmonary hypertension in congenital heart disease. Abbreviated Source Tex Heart Inst J. 24(4):308-16, 1997.

Jonas RA.: Advances in surgical care of infants and children with congenital heart disease. Curr Opin Pediatr. 7(5):572-9, 1995.

Wessel DL. Adata I. : Clinical applications of inhaled nitric oxide in children with pulmonary hypertension. Adv Pharmacol. 34:475-504, 1995.

Miller OI. Celermajer DS. Deanfield JE. Macrae DJ.: Guidelines for the safe administration of inhaled nitric oxide. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 70(1):F47-9, 1994.

Lonnqvist PA. Winberg P. Lundell B. Sellden H. Olsson GL.: Inhaled nitric oxide in neonates and children with pulmonary hypertension. Acta Paediatr. 83(11):1132-6, 1994.

Zapol WM. Falke KJ. Hurford WE. Roberts JD Jr.: Inhaling nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator and bronchodilator. Chest. 105(3 Suppl):87S-91S, 1994 .

3) 川崎病に対するガンマグロブリン大量療法

適応と考えられる疾患：川崎病急性期

容量 : 1日 1~2g / Kg

他の治療法 : γ -globulin 200 mg~400mg/Kg、5日間

現在の保険適応：川崎病急性期など

参考文献

Newburger JW. Takahashi M. Beiser AS. Burns JC. Bastian J. Chung KJ. Colan SD. Duffy CE. Fulton DR. Glode MP. et al: A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. N Engl J Med. 324(23):1633-9, 1991.

Etzioni A, Pollack S: High dose intravenous gammaglobulins in autoimmune disorders: mode of action and therapeutic uses. Autoimmunity. 3(4):307-15, 1989.

Engle MA, Fatica NS, Bussel JB, O'Loughlin JE, Snyder MS, Lesser ML : Clinical trial of single-dose intravenous gamma globulin in acute Kawasaki disease. Preliminary report. Am J Dis Child. 143(11):1300-4, 1989 .

Shulman ST: IVGG therapy in Kawasaki disease: mechanism(s) of action. Clin Immunol Immunopathol. 53 (2 Pt 2):S141-6, 1989.

Rowley AH, Duffy CE, Shulman ST: Prevention of giant coronary artery aneurysms in Kawasaki disease by intravenous gamma globulin therapy. J Pediatr. 113(2):290-4, 1988 Aug.

4) 発作性上室性頻拍発作に対するATP (adenosine triphosphate disodium)

適応と考えられる疾患：発作性上室性頻拍発作

容量 : 1歳以下 2~5mg/回 まで (0.2~0.4mg/回)

他の治療法 : ジゴキシン、アミサリン、D/Cカウンタなど

現在の保険適応：慢性脳循環障害、心不全、筋ジストロフィ、急性灰白髄炎など

参考文献

De Wolf D. Rondia G. Verhaaren H. Matthys D: Adenosine-tri-phosphate treatment for supraventricular tachycardia in infants. Eur J Pediatr. 153 (11):793-6, 1994.

De Wolf D. Rondia G. Verhaaren H. Matthys D.: Adenosine triphosphate treatment for supraventricular tachycardia in infants. Eur J Pediatr. 153(9):668-71, 1994 .

Viskin S. Belhassen B. Sheps D. Laniado S.: Clinical and electrophysiologic effects of magnesium sulfate on paroxysmal supraventricular tachycardia and comparison with adenosine triphosphate. Am J Cardiol. 70(9):879-85, 1992.

Faulds D. Chrisp P. Buckley MM.: Adenosine. An evaluation of its use in cardiac diagnostic procedures, and in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. Drugs. 41(4):596-624, 1991.

Camm AJ. Garratt CJ. : Adenosine and supraventricular tachycardia. N Engl J Med. 325(23):1621-9, 1991.

5) 心不全に対するACE阻害剤 (enalapril maleateなど)

適応と考えられる疾患：慢性心不全

容量 : 0.08 ~0.2 mg/日、分2

他の治療法 : 強心剤、利尿剤など

現在の保険適応：本態性高血圧、腎血管性高血圧、腎性高血圧など

6) ファロー四徴症の無酸素発作に対するプロプラノロール

適応と考えられる疾患：ファロー四徴症などによる無酸素発作

容量 : 0.5~1 mg/ Kg、分2~3

他の治療法 : フェノバルなど

現在の保険適応：狭心症、期外収縮、褐色細胞腫、本態性高血圧など

7) 川崎病に対する経口アスピリン

適応と考えられる疾患：川崎病回復期から遠隔期

容量 : 5~30mg /Kg/日、分1~分3

他の治療法 : フローベン、ジピリダモールなど

現在の保険適応：慢性関節リュウマチ、上気道炎に伴う解熱・鎮痛など

8) 川崎病に対するウリナスタチン静注療法 (ulinastatin)

適応と考えられる疾患：川崎病急性期

容量 : 5000 u/Kg、1日3回、3日間

他の治療法 : γ グロブリン大量療法など

現在の保険適応：急性膵炎、急性循環不全など

- 9) 川崎病に対する経ロジピリダモール (dipyridamole)
適応と考えられる疾患：川崎病回復期～遠隔期
容量 : 2～5 mg/Kg、分2～3
他の治療法 : 経ロアスピリンなど
現在の保険適応：狭心症、ネフローゼ症候群など
- 10) 心室性期外収縮に対するフェニトイン静注 (phenytoin)
適応と考えられる疾患：ジゴキシン中毒、心室性期外収縮
容量 : 2～5 mg/Kg (10分以上かけて)
他の治療法 : リズモダン、D/Cカウンタなど
現在の保険適応：てんかん重積発作など
- 11) タリウム心筋シンチにおける薬物負荷としての静注ジピリダモール (dipyridamole)
適応と考えられる疾患：川崎病、冠動静脈瘻など
容量 : 0.56～0.84 mg/Kg (0.14mg/Kg/分で静注)
現在の保険適応：狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全など
- 12) 心エコーにおける薬物負荷としてのドブタミン(dobutamine hydrochloride)
適応と考えられる疾患：川崎病、心筋炎、心筋症など
容量 : 5～40 μ g/Kg/分
現在の保険適応：急性循環不全
- 13) 肺高血圧に対する血管反応性負荷試験としてのトラゾリン (tolazoline hydrochloride)
適応と考えられる疾患：肺高血圧 (心臓カテーテル検査中の負荷試験)
容量 : 1 mg/Kg
現在の保険適応：末梢循環障害・網膜中心動脈閉塞・視神経炎など

1) 動脈管依存性心疾患に対するプロスタグランジン E 1 (alprostadil alphadex)

動脈管依存性先天性心疾患の新生児に対して肺血流量の維持（ファロー四徴症、肺動脈閉鎖など）あるいは体循環の維持（大動脈縮窄、大動脈弓離断、左心低形成症候群など）などを目的として緊急にProstaglandin E1の投与を必要とする場合がある。Prostaglandin E1は強力な動脈管拡張作用を有し欧米でも日本でも広く使用されてきたが、半減期が短く持続静注が必要である。日本において開発されたLipo PGE1が後発でありながら「動脈管依存性先天性心疾患における動脈管開存の維持」について保険適応を受けているが、Lipo PGE1無効例でもしばしばProstaglandin E1が有効であり、本薬剤は患児の救命には必須の薬剤であると考えられる。

2) 極めて高度の肺高血圧に対する一酸化窒素吸入療法

一酸化窒素（NO）吸入療法は強力な肺血管拡張作用を有し、かつ肺胞レベルでは速やかにMetHbとして代謝されるため半減期が極めて短く全身の低血圧を来さないという大きな利点がある。現在までに報告されてNO吸入療法の有効性が確認されている疾患は新生児遷延性肺高血圧、先天性心疾患に伴う肺高血圧、肺高血圧クリーゼ、術後内皮細胞機能不全症候群、原発性肺高血圧、成人型呼吸急迫症候群（ARDS）など多岐にわたる。吸入に際しては血中MetHbの濃度を測定しつつ水や高濃度酸素との接触を極力少なくしてNOxの産生防止に努めれば安全に施行が可能である。

3) 川崎病に対するガンマグロブリン大量療法について

川崎病の急性期におけるガンマグロブリン大量静注療法は、日本およびアメリカで有効性が証明されている最も標準的な治療法で有意に冠動脈瘤の合併率を低下させる。更に欧米では1g~2g/Kgの超大量を1日で投与する方が（4~）5日間分割投与より、冠動脈の合併率を下げるだけでなく入院期間も短くなるなど経済的メリットも大きいことから推奨されている。現在日本に於いては

①乾燥スルホ化人免疫グロブリン（ベニロン、ベニロン-I）

②pH4処理人免疫グロブリン（ポリグロビンN、サングロポール）

③ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（グロベニンI、ヴェノグロブリンIH）

などが市販されているが、川崎病に対し保険適応を受けているのは

「1日200mg/Kg、5日間」（①、②、③）

「1日400mg/Kg、5日間」（ヴェノグロビン-IHのみ）

である。

4) 発作性上室性頻拍発作に対するATP (adenosine triphosphate disoium)

アデノシンは内因性のヌクレオシドで、冠循環を初めとする血管の拡張作用と心筋伝導路抑制作用を有する。ATP (adenosine triphosphate disoium) は、房室結節の順行性伝導を抑制することによりbolus静注後殆ど直ちに上室性頻拍発作をとめて洞調律に戻す作用がある極めて有用な薬剤である。

「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び
対策に関する研究」 追補報告

平成11年2月13日（土）

班長 大西 鐘壽

日本小児循環器学会代表 佐地 勉（東邦大学第一小児科学教室）

患児の治療・救命などに不可欠ないし極めて有用であるが、本邦では種々の理由で小児には認められていない薬物のリスト

①患児の治療・救命などに不可欠で国際的に適応が確立している薬品

- 1) エピネフリン（心停止時の気管内散布）
- 2) ニトロプルシド（高血圧性緊急症）
- 3) メフェナム酸（新生児の動脈管開存）
- 4) ニトログリセリン（新生児遷延性肺高血圧・PPHN）
- 5) デキサメサゾン（慢性肺障害）

②海外で既に市販され、かつ国際的に適応が確立している薬品

該当なし

③国内でな開発中いし開発済み・市販中の薬品で早急に適応拡大が望ましい薬品

- 1) ベラプロスト（原発性・二次性肺高血圧）
- 2) リマプロストアルファデックス（動脈管依存性先天性心疾患）

以下各項目毎に述べる。

①患児の治療・救命などに不可欠で国際的に適応が確立している薬品

1) エピネフリン Epinephrine

適応（適応疾患）：心停止の補助治療

容量：0.2～1 mg

他の投与法：ゆっくり静注、皮下注、筋注

現在の保険適応：心停止時には静注。その他の用法では皮下注・筋注など

2) ニトロプルシド Sodium nitroprusside

適応疾患：高血圧性緊急症

容量：0.5～3 μ g/Kg/分

他の治療法：トラゾリン静注、一酸化窒素吸入、酸素吸入など

現在の保険適応：手術時の低血圧維持・異常高血圧の救急処置

3) メフェナム酸 Mefenamic acid

適応疾患：新生児の動脈管開存

容量：1回 2 mg/Kg（経口）、12～24時間間隔3回まで

他の治療法：インドメサシン静注など

現在の保険適応：消炎・鎮痛・解熱

4) ニトログリセリン Nitroglycerin

適応疾患：PPHN

容量：0.05～2 μ g/Kg/分

他の治療法：トラゾリン静注、一酸化窒素吸入、酸素吸入など

現在の保険適応：手術時の低血圧維持・異常高血圧の救急処置、急性心不全

5) デキサメサゾン Dexamethasone

適応疾患：気管支肺異型成など慢性肺障害

容量：1日 0.15～4 mg

他の治療法：酸素・エリスロマイシン少量療法など

現在の保険適応：肺疾患ではサルコイドーシス・瀰慢性間質性肺炎など

③国内で開発中ないし開発済み・市販中の薬品で早急に適応拡大が望ましい薬品

1) ベラプロスト Beraprost Sodium

適応疾患：原発性・二次性肺高血圧

容量：1 μ g/Kg/日（分3ないし分4）

他の治療法：強心剤、利尿剤、Ca拮抗剤、ACE阻害剤、抗血小板療法など

現在の保険適応：慢性動脈閉塞など

2) リマプロストアルフアデックス Limaprost alfadex

適応疾患：動脈管依存性先天性心疾患

容量：5～10 μ g/Kg/日、分4

他の治療法：LipoPGE1持続静注など

現在の保険適応：閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍など

アンケート結果集計

日本小児神経学会理事20名、分科会代表委員1名、および拡大学術調査協力者4名の計25名にアンケートを実施し、19名より回答を得た。

アンケート内容は、「小児薬物療法における添付文書に記載のない医薬品の使用」、および「小児科領域に於ける重要な新医薬品」リストから、神経学領域の薬剤を選択し、それに数種類の薬剤（off-label useのもの）を追加して31種類のリストを作成した。それをoff-label useのもの11種類（分類1）、海外で市販されているもの14種類（分類2）、試薬または院内製剤6種類（分類3）と分類した。各々の分類で重要度に応じて順位をつけ、さらに全体の中で重要度、緊急度の高いもの5種類を選択する、とした。

1) 31種類のリストからより重要と思われる5種類を挙げていただく。

(19名の中で選択した人数の多い順にリストに挙げた)

- ① γグロブリン大量療法（免疫性神経筋疾患 分類1）
- ② ビガバトリン（抗てんかん剤 分類2）
- ③ 塩酸リドカイン（けいれん重積症 分類1）
- ④ メチルプレドニソロン大量療法（免疫性神経筋疾患 分類1）
- ⑤ メラトニン（睡眠障害、不登校 分類3）
- ⑥ ビタミンB6大量療法（點頭てんかん 分類1）
- ⑦ 静注用フェノバルビタール（新生児けいれん 分類2）
- ⑧ ジアゼパム（熱性けいれん予防 分類1）
- ⑨ ミダゾラム（けいれん重積症 分類1）
- ⑩ クロバザム（抗てんかん剤 分類2）
- ⑪ カルニチン（先天代謝障害 分類1/2）

2) 各分類の中で重要なものを挙げていただく

(順位点を平均し、その小さな順にリストに挙げた)

- 分類1 γグロブリン大量療法、メチルプレドニソロン大量療法、リドカイン
ミダゾラム、ビタミンB6、ジアゼパム
- 分類2 ビガバトリン、クロバザム、ラモトリギン、静注用ロラゼパム、
静注用フェノバルビタール
- 分類3 メラトニン、ジクロロ酢酸Na

<アンケート内容>

記載方法について

下記のリストの薬剤について、重要度と緊急性をご検討いただき、1) から 3) の各群内で重要性、緊急性の程度によって順位 (1、2、3、……) をつけて下さい。

また、全体を通して、特に重要と思われる薬剤について5つ選び、順位 (1から5) をつけて下さい。

各群内での順位 全体の中での評価

1) 患児の救命や治療に不可欠であり、かつ国際的に適応が確立しているが、本邦では種々の理由で小児では認められていない薬物。(現在本邦では他の疾患に保険適応が通っている薬剤で、新たな疾患に適応拡大を希望する薬剤)

- ・ γグロブリン大量静注療法 (免疫性神経疾患に対する) () ()
- ・ メチルプレドニソロン大量静注療 (免疫性神経疾患に対する) () ()
- ・ ビタミン大量療法 (ミトコンドリア異常症における) () ()
- ・ 塩酸リドカイン (けいれん重積症における) () ()
- ・ ミダゾラム注 (けいれん重積症における) () ()
- ・ ジアゼパム (錠、散、細粒、シロップ) (熱性けいれんの再発予防、抗痙縮剤) () ()

- ・ リン酸ピリドキサル大量療法 (ウエスト症候群に対する) () ()
- ・ TRH療法 (難治性てんかんにおける) () ()
- ・ γグロブリン療法 (難治性てんかんにおける) () ()
- ・ ガンシクロビル (後天性サイトメガロウイルス感染症における) () ()
- ・ Lカルニチン経口 (脂肪酸代謝障害における) () ()
- ・ その他のご意見 () () ()

2) 海外ですでに市販されているかその直前の医薬品の内で至急日本で市販されるべきと思われる。または、日本で開発中で至急治験を応援した方がよい医薬品。

- ・ ビガバトリン (抗てんかん剤として) () ()
- ・ クロバザム (抗てんかん剤として) () ()
- ・ ラモトリギン (抗てんかん剤として) () ()
- ・ トピラメート (抗てんかん剤として) () ()
- ・ タイアガビン (抗てんかん剤として) () ()
- ・ ガバペンティン (抗てんかん剤として) () ()
- ・ フェルバメイト (抗てんかん剤として) () ()
- ・ オックスカルバゼピン (抗てんかん剤として) () ()
- ・ 筋注用フォスフェニトイン (抗てんかん剤として) () ()
- ・ 静注用ロラゼパム (抗てんかん剤として) () ()
- ・ 静注用フェノバルピタール (抗てんかん剤として) () ()

- ・ L-カルニチン静注 (脂肪酸代謝障害) () ()
- ・ ピラセタム (自閉症、行動障害) () ()
- ・ ジアゾキサイド (低血糖症) () ()

- ・ その他のご意見 () () ()

3) 現在は試薬として、あるいは病院院内製剤として処方されているが、医薬品として市販が望ましいもの。

- ・ 経口リン製剤 (先天代謝障害) () ()
- ・ 経口アルギニン (先天代謝障害) () ()
- ・ 安息香酸ナトリウム (先天代謝障害) () ()
- ・ ヒスチジン銅 (先天代謝障害) () ()
- ・ メラトニン (睡眠障害、不登校) () ()
- ・ ジクロロ酢酸ナトリウム (ミトコンドリア異常症における) () ()
- ・ その他のご意見 () () ()

けいれん重積症における塩酸リドカイン

1) 提起する理由

塩酸リドカインは、けいれん発作重積症に対する治療法の1つとしてすでに成書にも記載され、世界的にも使用経験が蓄積されている。確立されている他の治療法と比較して、発作抑制効果は同等と見なされている。ジアゼパム、ペントバルビタールと比較して呼吸・循環動態への影響が少なく、呼吸予備能の低下している患者や血圧の変動が予測される状況に対しても安全性が高い。ジアゼパム、フェノバルビタールと比較して意識レベルを落とすことがないため、脳炎や頭部外傷後などの意識レベルの観察が必須の状態においても使用しやすい。静注時の血管痛がなく、持続点滴静注も可能であるため、発作抑制後に再発予防として使用できる。フェニトインと比較して即効性である。薬剤血中濃度が測定でき、調整が容易である。

以上の理由により、けいれん発作重積症における選択として必須の薬剤であると考えられる。

適応とされる病態

けいれん発作重積症、けいれん発作群発状態

ジアゼパム静注によって抑制されない場合の第二選択、ないしは第一選択

すでに確立されている他の治療法の問題点

ジアゼパム : 有効性が高い、速効性、反復使用が可能、

効果持続時間が短い、持続点滴は困難、呼吸抑制・循環抑制あり

フェニトイン : 有効性が高い、効果持続時間が長い、血中濃度測定が可能

速効性がない、調節性が悪い、血管痛がある、不整脈

ペントバルビタール

: 有効性が高い、速効性、持続点滴が可能、抑制（麻酔）状態を把握する臨床的指標がある

呼吸・循環抑制が強く、呼吸循環管理下で行う必要がある

現在の保険適応病名

麻酔剤

期外収縮（心室性、上室性）・発作性頻拍（心室性、上室性）、急性心筋梗塞時および手術に伴う心室性不整脈の予防

小児への禁忌、慎重投与の記載なし

適用禁忌

重篤な刺激伝導障害（完全房室ブロックなど）のある患者（心停止をおこすおそれがある）
本剤またはアニリド系局所麻酔剤に対し過敏症の既往歴のある患者

慎重投与

軽度の刺激伝導障害のある患者（高度の伝導障害を起こすおそれがある）
著明な洞性徐脈のある患者（症状を悪化させるおそれがある）
重篤な肝機能障害のある患者（代謝が遅延するので血中濃度が上昇するおそれがある）
重篤な腎機能障害のある患者（代謝物の排泄が遅延するおそれがある）
循環血液量が減少している患者、ショック状態にある患者、あるいは心不全のある患者
（心停止を起こすおそれがある）

高齢者

薬理学的作用

抗不整脈剤としての知見が集積されている。Naチャンネル抑制効果を示し、I b群に分類される。抗けいれん作用についても同様の機序が想定される。

神経細胞におけるNaチャンネルの抑制により膜の安定化をきたす
神経細胞のミトコンドリアの代謝や酸素消費を低下させる

用法、用量

1-2mg/kg 静注。発作再発予防のために1-4mg/kg/hr で持続静注。
蓄積作用があるため、おおむね24時間で中止することが望ましい。
有効血中濃度は2-5 μ g/mlとされている

副作用

I a群の抗不整脈剤（プロカインアミドなど）と比較して心筋抑制作用、催不整脈作用は弱い、心電図モニター下で使用することが望ましい。

けいれん誘発（血中濃度 9-10 μ g/ml以上）、振戦、眠気、昏迷、耳鳴、口内苦味感（5-9 μ g/ml）、しびれ感、多幸感、譫妄（3.5-5 μ g/ml）

2) 申請に向けての問題点

- ① リドカインの有用性についての文献数は多いが、症例報告もあるため全体的に症例数が少なく、対象症例は年齢層、原因とも多彩であり、均質の集団に対する検討は少ない。
- ② 厳密な意味での比較対照試験はない。痙攣発作にジアゼパムやフェニトインを使用し、無効と判断した症例にリドカインを使用する、というデザインの報告がほとんどであるが、「無効」の判断が必ずしも明確ではない。同時に、「有効」の判断も一定ではない。
- ③ けいれん重積症という特性上、プラセボ対照試験は行えない。
小児の場合、多くは救急症例として来院するので、ジアゼパムなどとの比較対照を設定しても、インフォームドコンセントを得ることが困難。従って、従来使用されている薬剤が「無効」の場合に選択するというデザインにせざるを得ない。

④ けいれん重積症の多くはジアゼパムかフェニトインで抑制される（全般発作の95%部分発作の65%という報告もある）ため、1つの施設で蓄積できるリドカイン使用の症例数は多くを見込まず、多施設共同か、メタアナリシスの手法を使うかしかない。

3) 文献展望

② & ⑦

対象：在胎25週から43週の新生児46症例。仮死、頭蓋内出血、髄膜炎などによる難治性けいれん。全症例でP Bの静注を試みて無効。22例ではD Z Pも試みている。

方法：初回静注は0.2mg/kgで、維持として0.6mg/kg/hr

効果：全体で38症例（83%）で有効。初回静注をしなかった群では効果発現に数時間かかった症例もある。初回静注した群では15分以内に効果出現し、6mg/kg/hrで維持すると再発しなかった。副作用はなかった。

③ & ⑤

対象：原因疾患不明、年齢層不明（おそらく成人で、高齢者が多い）の36症例、42エピソード。肺機能低下を示す症例は第I選択、その他はD Z P無効例に使用。全例にD Z Pかりドカインを静注後、直ちにP H Tを（おそらく）20分くらいかけて静注している。

方法：1.5-2mg/kgを静注。無効か再燃の場合に同量を追加。持続点滴は8例で3-4mg/kg/hrで試みている。

効果：初回静注で31エピソード（74%）抑制され、内19エピソードは再燃。初回無効例は2回目も無効。初回再燃19エピソードの内12例抑制、7例再燃。結果として、2回の静注までで24/42（57%）に有効。同時に使用しているP H Tの効果が十分に考慮されていない。

⑩ 対象：生後1日から4歳6ヶ月までの12症例。頭蓋内出血、髄膜炎、てんかんによるけいれん重積症。リドカイン使用前にP Bを7例、D Z Pを10例に試みている。

方法：初回静注2mg/kgで、維持として4mg/kg/hr

効果：11症例（92%）で有効、効果発現は速やか

⑬ 対象：0から22歳（平均5歳4ヶ月）の40症例。てんかん22例、脳炎12例、進行性ミオクロニーてんかん2例、細菌性髄膜炎1例、新生児クモ膜下出血2例、新生児低酸素性虚血性脳症1例、の痙攣重延状態。31症例でP B、D Z P、抱水クロラルの坐剤を使用していた。

方法：初回静注2mg/kgで、維持として1.5mg/kg/hrの群と、2.6mg/kg/hrの維持療法から開始した群

効果：方法によらず、全体の効果は50%であった。てんかんで64%、脳炎では25%であった。

有効例の多くは血中濃度は3-6.1 μ g/mlであった。

副作用 なし

⑮ 対象：3回以上の発作群発を呈した6歳未満の良性乳児けいれん、熱性けいれん、軽症下痢に伴う良性けいれん、潜因性全般てんかんの26症例から14症例にリドカインを使用。14例中11例はDZPを使用している。

方法：初回静注1-3mg/kgで、維持として1-4mg/kg/hr

効果：13例（93%）で有効。

副作用：なし

参考文献

- ① A new treatment of status epilepticus, Intravenous injections of local anesthetic (lidocaine).
Bernhard CG, Bohm E, Hojeberg ML Arch Neurol Psychiatry 1955; 74:208-214
- ② Lidocaine for treatment of severe seizures in newborn infants. I Clinical effects and cerebral electrical activity monitoring
Hellstrom-Westra L, Westgren U, Rosen I et al Acta Paediatr Scand 1988;77:79-84
- ③ Intravenous lidocaine for status epilepticus
Pascual J, Sedano MJ, Polo JM et al Epilepsia 1988;29:584-589
- ④ Intravenous lidocaine in the treatment of convulsions in the neonatal period:Monitoring plasma levels.
Rey E, Radvanyi-Boubet MF, Bodiou C et al Therapeutic Drug Monitoring 1990;12:316-320
- ⑤ Role of lidocaine (lignocaine) in managing status epilepticus.
Pascual J, Ciudad JK, Berciano J
J Neurol Neurosurg Psych 1992;55:49-51
- ⑥ Lidocaine in refractory status epilepticus: confirmation of efficacy with continuous EEG monitoring.
De Giorgio CM, Altman K, Hamilton-Byrd E et al Epilepsia 1992; 33:913-916
- ⑦ Lidocaine for treatment of severe seizures in newborn infants. II Blood concentrations of lidocaine and metabolites during intravenous infusion
Hellstrom-Westra L, Svenningsen NW, Westgren U et al Acta Paediatr 1992;81:35-39
- ⑧ Emergency treatment of status epilepticus. In Status Epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults.
Shorvon S Cambridge University Press London 1994 pp235-238
- ⑨ 痙攣重積症に対するlidocaineの有用性
塚本澄雄、堀池信雄、久永学ら 脳神経 1980;32:363-368
- ⑩ けいれん重積症および難治性てんかんに対するリドカイン療法—新生児・乳児を中心に—
宮田広善、坪田徹、黒田英造ら 脳と発達 1985;17:203-209
- ⑪ 欠伸、失立発作群発にlidocaine持続静注療法が著効したDoose症候群の1症例
金村英秋、相原正男、佐田佳美ら 脳と発達 1996;28:325-331
- ⑫ Lidocaineが痙攣の起源決定に有用であった、脳内迷入シャントチューブによる不応性 痙攣重積の1例
小林治、岩崎裕治、山内秀雄ら 脳と発達 1994;26:329-334

- ⑬ リドカインによる痙攣重延状態の治療
高橋寛 日児臨薬誌 1997;10:44-48
- ⑭ けいれん群発状態におけるリドカイン持続点滴療法の有用性について
林北見、他 日児臨薬誌 1997;10:102-104
- ⑮ けいれん発作群発を呈した乳幼児症例の治療と予後
林北見、他 児臨床 1999;52:63-67

小児医薬品調査研究班 第2回班会議資料

平成11年2月5日

日本小児血液学会

国立がんセンター中央病院小児科 大平 睦郎

1. Priority list

- ①メルファラン注射用
- ②エトポシド
- ③イフォスファミド
- ④カルボプラチン
- ⑤シスプラチン
- ⑥シクロフォスファミド
- ⑦アクチノマイシンD
- ⑧塩酸ピラルピシン
- ⑨ダカルバジン
- ⑩ブレオマイシン

2. メルファラン注射用剤

メルファラン（1-フェニルアラニンマスタード）は、1953年英国において合成されたナイトロジェン・マスタード系アルキル化剤であり、錠剤は多発性骨髄腫の治療薬として市販されている。

注射用剤は、英国においては多発性骨髄腫・進行性神経芽腫・進行性卵巣癌・四肢の限局性悪性黒色腫・軟部組織しゅよう、米国では多発性骨髄腫に承認されている。

本剤は、①用量依存性に殺細胞効果が上昇する。

②高用量でも、他剤で問題となる心・肺・肝毒性、出血性膀胱炎等の臓器毒性が比較的少ない。

③半減期が短いため、移植される造血幹細胞を障害しない。

④抗腫瘍スペクトルは広いが骨髄毒性のため多発性骨髄腫以外の化学療法には使用されておらず、患者に耐性ができていない。

という前処置に適した特徴を有しているため、1980年代末から自家骨髄移植や末梢血幹細胞移植時に用いられるようになった。わが国においても1990年頃から神経芽腫や横紋筋肉腫、ユーイング肉腫など各種小児がんの自家骨髄移植および小児急性白血病の造血幹細胞移植時に多剤併用大量化学療法のキードラッグとして用いられるようになり、その症例数100例を越える。1993年11月に本剤が「希少疾病用医薬品」に指定されたのを契機に、1995年にはそのうちの28例を追跡調査し、詳細を厚生省に報告し、保険適応を申請した。

28例の内訳は年齢が1歳1カ月から21歳に分布し、中央値は5歳9カ月、性別は男性17例、女性11例、診断名は神経芽腫が8例、横紋筋肉腫7例、胚細胞腫5例、ユーイング肉腫、未熟神経上皮腫が各3例、ウィルムス腫瘍、脳腫瘍が各1例であった。移植時病態は21例が第1寛解期移植であり、第2、第3、第4寛解期が各1例、部分寛解時2例、再発時2例であった。全例がメルファラン180mg/m²、カルボプラチン1,600mg/m²、エトポシド800mg/m²からなるHi-MEC療法により前処置が行われた。移植の種類は、自家骨髄移植が24例、自家末梢血幹細胞移植が3例、両者併用が1例であった。

この治療法による2年生存率は71.4%、2年無病生存率は49.1%、再発は14例（再発率；50%）でそのうち9例が原疾患により死亡した。本治療法による副作用は高度骨髄抑制、口内炎、粘膜炎などの消化器症状が主で、その他には一過性の肝障害、腎障害、心機能障害が各1例と敗血症が2例に認められたが、メルファランによると考えられる重篤な副作用は見られなかった。

しかし、中央薬事審議会からは多剤併用の成績だけでは不十分で、国内における単剤のデータが必要との返事で承認は見送られた。そこでメルファラン注射剤の造血幹細胞移植時の前処置としての臨床研究を1995年10月から開始した。全国7施設による共同研究であったが、単剤投与という制限が障害となり目標の30症例に達することなく1997年3月に治験を終了した。現在報告書を作成の上、申請準備中である。

メルファラン注射用の文献

1. Samuels BL, et al
High-dose intravenous melphalan: a review.
J Clin Oncol. 1995 Jul;13(7):1786-99.
2. Bordigoni P, et al
Total body irradiation-high-dose cytosine arabinoside and melphal and followed by allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia after relapse while receiving chemotherapy: a Societe Francaise de Greffe de Moelle study.
Br J Haematol. 1998 Aug;102(3):656-65.
3. Saaninen-Pihkala UM, et al
Maximal preservation of renal function in patients with bilateral Wilms' tumor: therapeutic strategy of late kidney-sparing surgery and replacement of radiotherapy by high-dose melphalan and stem cell rescue.
Bone Marrow Transplant. 1998 Jul;22(1):53-9.
4. Matsuyama T, et al
Allogeneic bone marrow transplantation for childhood leukemia following a busulfan and melphalan preparative regimen.
Bone Marrow Transplant. 1998 Jul;22(1):21-6.
5. Hempel L, et al
Complete recovery of renal function in a Wilms' tumor patient after acute renal failure caused by autologous bone marrow transplantation (ABMT).
Pediatr Hematol Oncol. 1998 May-Jun;15(3):255-60.
6. Josting A, et al
Favorable outcome of patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue at the time of maximal response to conventional salvage therapy.
Ann Oncol. 1998 Mar;9(3):289-95.
7. Boulad F, et al
High-dose induction chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in rhabdomyosarcoma, extraosseous Ewing's sarcoma, and undifferentiated sarcoma.
J Clin Oncol. 1998 May;16(5):1697-706.
8. Hartmann O, et al
Stage IV neuroblastoma in patients over 1 year of age at diagnosis: consolidation of poor responders with combined busulfan, cyclophosphamide and melphalan followed by in vitro mafosfamide-purged autologous bone marrow transplantation.
Eur J Cancer. 1997 Oct;33(12):2126-9.
9. Jackson GH, et al
Early high dose chemotherapy intensification with autologous bone marrow transplantation in lymphoma associated with retention of fertility and normal pregnancies in females. Scotland and Newcastle Lymphoma Group, UK.
Leuk Lymphoma. 1997 Dec;28(1-2):127-32.
10. Veinstein A, et al
Central nervous system relapses after autologous stem cell transplantation for myeloma. Report of two cases.
Hematol Cell Ther. 1997 Dec;39(6):327-30.
11. Stewart DA, et al
Single-agent high-dose melphalan salvage therapy for Hodgkin's disease: cost, safety, and long-term efficacy.
Ann Oncol. 1997 Dec;8(12):1277-9.
12. Deconinck E, et al
Allogeneic bone marrow transplantation for high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: long-

- term results for 42 patients conditioned with an intensified regimen (TBI, high-dose Ara-C and melphalan). *Bone Marrow Transplant.* 1997 Nov;20(9):731-5.
13. Quah TC, et al.
Autologous bone marrow transplantation in a child with acute promyelocytic leukemia in second remission. *Singapore Med J.* 1997 Aug;38(8):344-6.
 14. Graham ML, et al.
High-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with recurrent and high-risk pediatric brain tumors. *J Clin Oncol.* 1997 May;15(5):1814-23.
 15. Koscielniak E, et al.
Do patients with metastatic and recurrent rhabdomyosarcoma benefit from high-dose therapy with hematopoietic rescue? Report of the German/Austrian Pediatric Bone Marrow Transplantation Group. *Bone Marrow Transplant.* 1997 Feb;19(3):227-31.
 16. Meisenberg BR, et al.
Mobilized peripheral blood progenitor cells (PBPC) in support of tandem cycles of high-dose chemotherapy (HDC). *Bone Marrow Transplant.* 1996 Dec;18(6):1087-93.
 17. Jones N, et al.
High-dose melphalan followed by autograft employing non-cryopreserved peripheral blood progenitor cells in children. *Eur J Cancer.* 1996 Oct;32A(11):1938-42.
 18. Wang C, et al.
The combination of melphalan, cyclophosphamide and cytosine arabinoside as a conditioning regimen for autologous bone marrow transplantation for acute leukemia. *Chin Med J (Engl).* 1996 Apr;109(4):304-7.
 19. Valteau-Couanet D, et al.
Phase I study of high-dose continuous intravenous infusion of VP-16 in combination with high-dose melphalan followed by autologous bone marrow transplantation in children with stage IV neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant.* 1996 Apr;17(4):485-9.
 20. Ager S, et al.
High-dose carmustine, etoposide and melphalan (BEM) with autologous stem cell transplantation: a dose-toxicity study. *Bone Marrow Transplant.* 1996 Mar;17(3):335-40.
 21. Mahoney DH Jr, et al.
High-dose melphalan and cyclophosphamide with autologous bone marrow rescue for recurrent/progressive malignant brain tumors in children: a pilot pediatric oncology group study. *J Clin Oncol.* 1996 Feb;14(2):382-8.
 22. Martino R, et al.
High-dose busulfan and melphalan before bone marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 1995 Aug;16(2):209-12.
 23. Bonetti F, et al.
Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in children using total body irradiation and melphalan as conditioning regimen. *Leukemia.* 1995 Apr;9(4):570-5.
 24. van Besien K, et al.
High-dose melphalan allows durable engraftment of allogeneic bone marrow. *Bone Marrow Transplant.* 1995 Feb;15(2):321-3.

25. Hartmann O.
New strategies for the application of high-dose chemotherapy with haematopoietic support in paediatric solid tumours.
Ann Oncol. 1995;6 Suppl 4:13-6.
26. Gaze MN, et al
Multi-modality megatherapy with [¹³¹I]meta-iodobenzylguanidine, high dose melphalan and total body irradiation with bone marrow rescue: feasibility study of a new strategy for advanced neuroblastoma.
Eur J Cancer. 1995;31A(2):252-6.
27. Zoubek A, et al]
High-dose cyclophosphamide, adriamycin, and vincristine (HD-CAV) in children with recurrent solid tumor.
Pediatr Hematol Oncol. 1994 Nov-Dec;11(6):613-23.
28. Seymour LK, et al
Single high-dose etoposide and melphalan with non-cryopreserved autologous marrow rescue as primary therapy for relapsed, refractory and poor-prognosis Hodgkin's disease.
Br J Cancer. 1994 Sep;70(3):526-30.
29. Lazarus HM, et al
Phase I trial of high-dose melphalan, high-dose etoposide and autologous bone marrow re-infusion in solid tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study.
Bone Marrow Transplant. 1994 Sep;14(3):443-8.
30. Pinkerton CR
Intensive chemotherapy with stem cell support-experience in pediatric solid tumours.
Bull Cancer. 1995;82 Suppl 1:61s-65s. Review.