

## ① 小児悪性疾患治療上必須で適応拡大を要望する医薬品

優先順位	薬品名	商品名	効能、効果（適応疾患）	適応拡大を要望する疾患
1	エトボシド	ベブシド ラストット	肺小細胞癌、悪性リンパ腫 急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌 絨毛性疾患	神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫 組織球増殖性疾患など
2	イフォスファミド	イフォマイド	肺小細胞癌、前立腺癌、子宮頸癌 骨肉腫	神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫など
3	カルボプラチン	バラプラチン	頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍 卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫	神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫など
4	シスプラチン	プリプラチン ランダ	睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂、尿管腫瘍 前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、 神経芽細胞腫	神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、 肝芽腫、ウイルス腫瘍など
5	アクチノマイシンD	コスメゲン	ウイルス腫瘍、絨毛上皮癌 破壊性胎状奇胎	神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫 肝芽腫、ウイルス腫瘍など適応拡大要望
6	塩酸ピラルピシン	テラルピシン ピノルピシン	頭頸部癌、乳癌、胃癌、尿路上皮 癌、卵巣癌、子宮癌、急性白血病 悪性リンパ腫	横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、ウイルス腫 瘍など
7	塩酸ドキシソルピジン	アドリアシン	悪性リンパ腫、消化器癌、乳癌 骨肉腫、膀胱腫瘍	ウイルス腫瘍、急性白血病など
8	ダカルバジン	ダカルバジン	悪性黒色腫	神経芽腫 適応拡大要望
9	塩酸ノリノテカン	カンプト トポテシン	肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌 結腸、直腸癌、乳癌、有束細胞癌 悪性リンパ腫	神経芽腫 適応拡大要望
10	シタラビン	キロサイド キロサイド	急性白血病、消化器癌、肺癌 乳癌、女性性器癌、膀胱腫瘍	悪性腫瘍 適応拡大要望
11	チオテバ	テスパミン	満性リンパ性白血病、慢性骨髄性 白血病、乳癌、卵巣癌、膀胱腫瘍 悪性リンパ腫、胃癌、肺癌、子宮 頸癌、子宮体癌	頸癌、子宮体癌 など小児がんの移植前処置薬

## 小児血液・悪性腫瘍医薬品のpriority list (2)

## ② 小児悪性疾患治療上必須で追加用量を要望する医薬品

優先順位	薬品名	商品名	用量	追加要望する用量（大量）
1	シタラビン	キロサイド サイトサール	1日0.6-2.3mg/kg（急性白血病）	1日2-4g/m <sup>2</sup> （急性白血病、悪性リンパ腫）
2	チオテバ	テスパミン	1日1回3-15mg	1日300-400mg/m <sup>2</sup>

## ③ 海外で既に市販され日本未販売であって、小児悪性疾患治療上不可欠な医薬品

優先順位	薬品名	商品名	要望適応疾患	要望用量
1	メルファラン静注用	アルケラン	急性白血病、神経芽腫、横紋筋肉腫 など小児がんの移植前処置薬として	1日90-120mg/m <sup>2</sup>

## 小児医薬品調査研究班

### 第2回班会議発表資料

日本小児アレルギー学会 岩田 力（東大分院小児科）

#### 目的および方法

off-label use の現状把握と日本小児アレルギー学会として問題解決を図りたい薬物の重要度すなわち priority list を作成することを目的とした。

off-label use と新薬開発の問題につき日本小児アレルギー学会評議員 69 名に対しアンケート調査を行った。アンケート内容は先日本研究班より送付されたアンケートとほぼ同様であるが、設問の設定を若干変更し、かつ該当分野上共通点の多い日本小児呼吸器学会で選択した医薬品も参考として設問を作成した。

#### 結果

32 名の評議員から回答を得た。各設問に対して全員が回答しているわけではないが、括弧内に示すのはその医薬品の重要度を 1 位としたものの人数である。同時に複数の医薬品を 1 位とした回答も 2 名あった。

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、すなわち現実に off-label use が行われているもっとも重要な薬物は気管支喘息に対する 1 体塩酸イソプレナリン（持続吸入用）であり、32 名中 13 名がその使用についてその重要性を指摘した。

その他を含めて priority list を作成すると次の通りである。

- (1) 1 体塩酸イソプレナリン（気管支喘息、持続吸入に対し）
- (2) アミノフィリン、テオフィリン（未熟児無呼吸発作に対し）
- (3) ラセミ型エピネフリン（クループ症候群に対し）
- (4) dl 体塩酸イソプレナリン（気管支喘息、持続吸入）  
    (4') ガンシクロビル（サイトメガロウイルス感染症）
- (5) リン酸デキサメタゾンナトリウム（慢性肺障害）
- (6) ソルメドロール（気管支喘息に対し）

## エビデンス資料

priority list 第1位である、気管支喘息重症発作時に1体塩酸イソプレナリンを持続吸入する治療法は今後の検討の余地を残しながらも以下に示す文献、書物に則り多くの施設で実施されている。

(1) 岩崎 郁美、松田 秀一、赤沢 晃、秋本 憲一、飯倉洋治：小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法の検討。小児科臨床 44 (4) : 873-881, 1991

(2) 喘息予防・管理ガイドライン (監修：牧野荘平、古庄巻史、宮本昭正 作成：厚生省免疫アレルギー研究班 p.102, 株式会社協和企画通信, 1998

## 新薬に関する priority list

海外で市販されているもの

- (1) パルミコート吸入液
- (2) アトロベント吸入液、ネドクロミル
- (3) リバビリン吸入液
- (4) MK-476、Hib ワクチン、DPT+Hib ワクチン

日本で開発中

- (1) フルチカゾン吸入
- (2) PGI<sub>2</sub> (プロサイリン)
- (3) NO
- (4) サルメテロール

1999年2月5日

厚生省医薬安全総合研究事業「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」

Off-label 医薬品等及び新薬に関する日本小児腎臓病学会の priority list

## 1. Off-label 医薬品

Mizoribine (商品名：ブレディニン，旭化成) の原発性糸球体疾患による頻回再発型ネフローゼ症候群への適応拡大

本薬剤の適応は原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤だけでは治療困難な場合に限る．また，頻回再発型ネフローゼ症候群を除く）とされている．しかし，小児期発症の微少変化型ネフローゼ症候群では頻回再発型に対する有効な治療が少なく，選択し得る複数の薬剤の開発が待たれている．

Mizoribine の小児期ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する有効性は認められており，保険にも収載されている．また別紙のように 11 歳以上のステロイド感受性頻回再発型ネフローゼ症候群については，約 100 例の症例について対照群を設けた二重盲検比較試験が行われ，その有効性が示されている．

本薬剤に関しては，発売元の旭化成も適応拡大を望んでおり，協力は惜しまないとのことである．

## 2. 新薬

Tacrolimus (商品名：プログラフ，藤沢薬品) のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群，及び頻回再発型ネフローゼ症候群への適応拡大

本薬剤の適応は移植療法以外には認められていないが，糸球体腎炎への治療効果が期待されている．

本薬剤は代謝拮抗薬のように cytotoxic に働くのではなく，lymphostatic に可逆的に機能を抑制する薬剤である．作用としては，感作 T 細胞からのインターロイキン-2 の産生を抑制し，T 細胞の活性化，増殖を抑制することにより強い免疫抑制作用を発現する．

欧米においてもヒトのステロイド抵抗性ネフローゼ症候群での報告はまだ preliminary なものしか行われておらず，7 例を対象とした研究では有効なものもみられるが，一定の結果は得られなかったとしている．わが国では，巣状糸球体硬化症に用いた 1 例報告しか見られていない．しかし，腎移植においては急性拒絶反応に対する強力な抑制効果がみられており，原発性糸球体疾患の治療効果も期待される．

今後，大規模な治験が行われることが期待される薬剤である．

本薬剤の適応拡大について，発売元の藤沢薬品は現段階では考慮していないとのことであった．

1998年6月18日、横浜

## 9 小児の頻回再発型ネフローゼ症候群における ミノリピン治療:多施設二重盲検比較試験

小児FRNSミノリピン治療研究会(世話人) 近畿大学<sup>1)</sup>, 東京大学<sup>2)</sup>, 北里大学<sup>3)</sup>, 国立小児病院<sup>4)</sup>, 神戸大学<sup>5)</sup>, 兵庫医科大学<sup>6)</sup>  
吉岡 加寿夫<sup>1)</sup>, 大橋 靖雄<sup>2)</sup>, 酒井 糾<sup>3)</sup>, 伊藤 拓<sup>4)</sup>, 吉川 徳茂<sup>5)</sup>,  
中村 肇<sup>6)</sup>, 谷澤 隆邦<sup>6)</sup>, 和田 博義<sup>6)</sup>, 牧 淳<sup>1)</sup>

【目的】我々は、小児の頻回再発型ネフローゼ症候群(FRNS)に対する免疫抑制剤ミノリピン(MZR)の有効性・安全性を、多施設共同のプラセボ対照二重盲検試験により検討した。

【対象と方法】対象は、一次性NSと診断され、ステロイド(ST)治療にもかかわらず過去1年間以内に3回以上もしくは過去6ヶ月以内に2回以上の再発が認められた小児とした。また、過去6ヶ月間免疫抑制剤の投与されていない患者とした。方法は、プラセボを対照とした二重盲検比較試験にて行った。無作為化は“動的割付”により行った。治療には既存のST療法に加えMZR(4mg/kg/日)もしくはプラセボを48週間経口で投与した。主要評価項目は再発頻度(総再発回数/総観察日数)とした。

【結果】患児の年齢は2-19歳であった。主解析はintention to treatによるMZR群99例、プラセボ群98例にて行った。その結果、再発頻度の両群の比は0.81(Permutation test:  $p=0.12$ )で群間に統計学的有意差がなかった。しかし、治療開始時の年齢が10歳以下の層(MZR群54例、プラセボ群57例)では、再発頻度の両群の比が0.66であり、MZR併用による再発の減少が認められた( $p=0.02$ )。また、この層の累積寛解維持率における両群のハザード比は0.56であり、MZR併用による寛解期間の延長が認められた。有害事象は、両群共に重篤なものはなかった。発現件数では高尿酸血症をMZR群で19件に認め、プラセボ群の4件に比べ多かった。他の有害事象の発現件数は群間に差がなかった。

【考察】年齢が10歳以下の層では、MZR併用による再発の減少効果、また寛解期間の延長が認められた。一方11歳以上の層ではそれが認められなかった。その原因として10歳以下に比べ年齢の高い層では自然治癒傾向の患者の混在が増加するため、再発のリスクが低くなることが影響していると考えられた。

【結論】MZRは小児のFRNSのうち一般的に再発をより頻回に來す若年層で有用であることが示唆された。

日本内分泌学会

国立小児病院小児医療研究センター  
内分泌代謝研究部長 田中敏章

日本小児内分泌学会は、理事・監事にたいするアンケートにより以下のように priority list を決定した。

1. 患児の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（小児でのデータがない、不採算などの理由で発売中止など）で小児では適応が認められていない薬物

- ① Diazoxide:低血糖
- ② hMG 製剤：男性性腺機能低下症
- ③ 成長ホルモン：成長ホルモン分泌不全を伴わないターナー症候群
- ④ DDAVP：夜尿症

2. 日本で開発中（一部は外国で市販）で至急治験を応援をしたほうが良い医薬品

- ① hMG 製剤：男性性腺機能低下症
- ② 成長ホルモン：成長ホルモン分泌不全を伴わないターナー症候群
- ③ テストステロン貼付剤：男性性腺機能低下症
- ④ エストラジオール貼付剤：女性性腺機能低下症
- ⑤ DDAVP：夜尿症

ただし、成長ホルモン分泌不全を伴わないターナー症候群にたいする成長ホルモンは、現在1社が申請中で、認められる可能性があります。

## I. 低血糖に対する Diazoxide の有効性

低血糖症、とくに新生児高インスリン血症による低血糖症にたいしては、現在基本的には Diazoxide と膵臓の亜全摘しか治療方法はない。Diazoxide は新生児期だけでなく、長期の投与によっても治療効果が持続している。治療開始が遅れた例では、低血糖による脳障害が認められており、早期の診断と早期の治療が重要である。手術的に治療した例では、思春期に糖尿病の発症が認められており、高インスリン血症による新生児低血糖症に対しては第1選択は Diazoxide で、コントロールできない例に手術による治療を行うのが良いとされている。

投与初期に、まれに多毛・浮腫の副作用が見られているが、治療を中止するほどでなく、多くは一過性である。そのほか重篤な副作用は認められていない。

近年低血糖症に対し、octreotide を用いる報告もあるが、注射でしか投与できないこと、インスリンの分泌を抑制して低血糖には有効であるが成長ホルモンの分泌も抑制するために、小児には長期に用いることができない。

以下に文献とその要約を示す。

**Acta Paediatr Scand 1983 Mar;72 (2):309-11**

**Efficacy of diazoxide in preventing hypoglycemia in a child affected by hypopituitary dwarfism.**

**Ventura A, Canciani M, Tamaro P**

成長ホルモン分泌不全性低身長症に伴う低血糖症の1例に Diazoxide (10 mg/kg) を投与して、低血糖の予防に有効であった。副作用は認められなかった。

**ホルモンと臨床 1983;31 suppl:181-184.**

**Diazoxide が著効を示した乳児特発性低血糖症の1例**

**黒田英造、坪田 徹、宝角順子、郷司克己、高橋利和、児玉荘一、松尾 保**

ロイシン過敏性高インスリン血症による低血糖症の11ヶ月乳児にたいし、Diazoxide 3~10 mg/kg を投与し、著明に低血糖が改善し血糖コントロールが可能になった。

**Horm Res 1984;20 (4):218-223.**

**Leucine-induced hypoglycemia in a family: effect of diphenylhydantoin, oxprenolol, and diazoxide.**

日本小児感染症学会

1. 患者の救命や治療に不可欠であり且つ国際的に適応が確立しているが、本邦では種種の理由で小児では認められていない薬物

1. シンメトレル 抗ウイルス薬 (ノバルチスファーマ)

成人のみ A型インフルエンザ

総合製品情報概要：1998年11月 [A型インフルエンザウイルス感染症] 効能, 効果の追加

用量設定：Reuman PD et al.

Efficacy and safety of low dosage amantadine hydrochloride as prophylaxis for influenza A: Antiviral Res., 11, 27-40, 1989

アメリカでの用量設定

Physicians' Desk Reference 52ed: Symmetrel 918-920, 1998 (SYMS553)

耐性：Hayden FG et al.

Emergence and transmission of influenza A resistant to amantadine and rimantadine: Curr Top Microbiol Immunol 176, 119-130, 1992

日本での使用経験：竹内ら 日本医事新報, 3864, 95, 1998

2. リバビリルン 抗ウイルス薬 (シェーリング プラウ)

C型肝炎,

PDR 1998, Virazole(Rivavirin for inhalation solution)

ICN Pharmaceuticals, INC

3. ホスカルネット 抗ウイルス薬 (アストラジャパン)

CMV感染症 视网膜炎

Nigro G,

Rapid progression of HIV disease in children with cytomegalovirus DNAemia. AIDS, 10, 1127-33, 1996

4. デキサメサゾン ステロイド (メルク)

ホルモン薬

Syrogianopoulos GA et al

Dexamethazone therapy for bacterial meningitis in children: 2- versus 4-day regimen. J Infect Dis 169 853-858 1994

1994 Red Book: Report of the committee on infectious disease (23 ed)

Committee on Infectious Diseases (Peter G et al) Dexamethazone therapy for bacterial meningitis in infants and children 558-559



第一のカテゴリー

(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

日本感染症学会

1) MMRII, メルク(USA)

MMR immunization (vaccine) special topic

MMWR 47 (1) 8-11 1998 (January 16 1998)

Helfand RF et al.

Decline of measles-specific immunoglobulin M antibodies after primary measles, mumps, and rubella vaccination. Clin Diagn Lab Immunol 5, 135-138, 1998

2) DPT+HibVaccine(レダリー)

Recommendations for use of Haemophilus b conjugate vaccines and a combined diphtheria, tetanus, pertussis, and haemophilus b vaccine recommendations of the advisory committee on immunization practices(ACIP)

MMWR 42(RR-13), 1993

Notice to readers FDA approval of a Haemophilus b conjugate vaccine combined by reconstitution with an acellular pertussis vaccine

MMWR 45(45); 993-995, 1996

Begg NT et al.

Antibody responses and symptoms after DPT and either tetanus or diphtheria, Haemophilus influenzae type B conjugate vaccines given for primary immunization by separate or mixed injection.

Vaccine 13, 1547-1550, 1995

Gold ME et al.

Safety and immunogenicity of a combined five-component pertussis-diphtheria-tetanus-inactivated poliomyelitis-Haemophilus B Conjugate vaccine administered to infants at two, four and six months of age.

Vaccine 16, 576-585, 1998

3) Influenza b , compound vaccine (メルク)

National Advisory Committee on Immunization (NACI).

Statement on Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine for use in Infants and children.

Can Commun Dis Rep 11, 169-76, 1992

4) Acetaminophen (PRPU 治験中)

5) Azithromycin 抗菌薬 (ファイザー製薬)

U.S. Product Prescribing Information, Issued October 1997

(azithromycin for injection) for IV infusion only

(azithromycin tablets)

(azithromycin capsules)

(azithromycin for oral suspension)

藤井ら

小児科領域における Azithromycin の総合評価。 The Jap J Antibiotics 48, 1051-1073, 1995 (現在厚生省で審議中)

第二のカテゴリー

現時点では (運営委員の意見を集約) とくはない。

#### 治験計画の要約

- 1) フェース：臨床第 I I I 相試験
- 2) 目的：小児での A 型インフルエンザに対してアマンタジンの有効性と安全性の評価を行う。
- 3) 対象：臨床的、ウイルス学的に A 型インフルエンザであると診断した患者
- 4) 投与薬剤：アマンタジン
- 5) 投与方法：1 回 1.5, 2, 2.5mg/kg を 1 日 1 または 2 回 朝，昼に経口投与する。
- 6) 投与期間：原則として 2-7 日
- 7) 主な評価項目：臨床効果、ウイルス学的効果、安全性
- 8) 目的症例：100 例
- 9) 実施期間： 年 月—— 年 月

#### 開発の必要性

塩酸アマンタジンは、1959 年アメリカの Du Pont 社により抗ウイルス薬として合成開発されました。A 型インフルエンザウイルスに対し選択的に増殖を抑制することが 1964 年、Davis らにより発見され、1968 年に北本らにより小児を対象にした SYMJ 1 および J 5 の臨床試験が行われ、小児での投与量が提案されましたが実用には至りませんでした。1968 年 Schwab によりパーキンソン症候群に有効であることが発見され、1975 年から抗パーキンソン病薬として日本でも使用され始めました。1971 年 Braham により器質障害に伴う精神神経障害にたいし有効であると報告されました。1987 年末には新型の A 型のインフルエンザウイルス (H 5 N 1) が出現したことが報告され、A 型インフルエンザの世界的な大流行が危惧されました。そのため日本において、インフルエンザ対策の必要性が重要視され 1998 年月 11 月にはシンメトレルに「A 型インフルエンザウイルス感染症」の効能または効果が追加承認されました。しかし、小児への使用は、日本国内における使用経験が少ないとして小児への使用は認可されていない。インフルエンザが小児に感染を起し小学校や幼稚園、保育園などにおける集団発生することは証明されている。現在では医師の個人的な責任の下に使用されているので、可及的早期に小児におけるアマンタジンの使用の認可が求められている。

# 大西班長殿

1999年2月5日

日本小児呼吸器疾患学会 豊島 協一郎

日本小児呼吸器疾患学会運営委員他役員へのアンケート調査結果(別紙1)の順位指数を基に priority list としては取り敢えず①1体イソプレナリン(持続吸入)、②アミノフィリン、テオフィリン(未熟児無呼吸発作)、③ガンシクロビル(CMV 感染症)、④メフェナム酸(イブプロフェン静注の方が evidence が多い。)(動脈管開存症)、⑤トラゾリン(新生児肺高血圧症)を挙げさせていただきます。

しかし適切な代替薬のないことから、気管支造影剤(フランス)の輸入に対する特別の手配の方が緊急性があると考えています。よろしくご高配下さい。

I priority list の第1位として1体イソプレナリンの(強度)気管支喘息発作時のイソプロテレンール持続吸入療法に関しては、1981年朱博光らがdl体イソプロテレンール持続吸入が持続点滴より有効で安全性が高いことを報告(小児科、22:537-543,1981)したのに始まる。1988年乾宏行らは注射用1体の使用が心拍増加作用がなくより安全であることを報告した(日小児アレルギー会誌、2:28-35,1988)。医学中央雑誌では1985年以降以下の論文があり、かなり普及しています。しかしdl体と1体のメリット、デメリットに関しては1体の方が心拍増加作用少なく使用しやすいとの意見が多いですが必ずしも結論とは言えません。また欧米では利用されていませんからGINAには掲載されていません。また量的に問題があるようですがdl体(アスプール)は市販薬ですので代替薬がないという点でも問題が残ります。この点での学会員の意志調査は未だ出来ておりません。

1) 橋本光司ら：小児気管支喘息重積発作に対する多施設共同による1-イソプロテレンール持続吸入療法に関する検討、小児科診療、60(6):1050-1062,1997

2) 大澤正彦ら：イソプロテレンール持続吸入療法についての検討(第2報) 1-isoproterenol と dl-isoproterenol における気管支拡張作用と心拍増加作用の比較、日小児アレルギー会誌、11(2):81-85,1997

3) 阿部時也ら：気管支喘息重積発作に対する1-イソプロテレンール持続吸入療法の検討、新潟市民病院医誌、13(2):59-64,1992

4) 阿部時也ら：当科における1体イソプロテレンール持続吸入療法に関する検討、日本小児呼吸器会誌、4(1):90,1993

5) 尾上洋一ら：イソプロテレンール持続吸入療法における噴霧報による効果の検討、アレルギーの臨床、No147:283-285,1992

参考としてdl体も挙げます。

1) 高増哲也ら：小児気管支ぜん息発作に対するdl体イソプロテレンール持続吸入療法 II アスプール少量持続吸入療法 大量療法との比較、アレルギー、47(6):573-581,1998

2) 高増哲也ら：小児気管支ぜん息発作に対するdl体イソプロテレンール持続吸入療法 I アスプール大量持続吸入療法、アレルギー、47(5):504-510,1998

3) 高増哲也ら：小児気管支喘息発作に対するdl- イソプロテレンール(アスプール R0.5%液)少量持続吸入療法、日小児アレルギー会誌、10(3):311,1996

4) 重症小児気管支ぜん息発作に対するdl-イソプロテレンール(アスプール)持続吸入療法の検討、アレルギー、41(2,2):290,1992

## II 気管支造影剤について

成人と異なり小児呼吸器疾患診断には bronchography は他の画像診断で代用することが出来ないことが多く、気管支造影剤の輸入中止以来大変困難を感じている。小児の bronchography の論文はMEDLINEで1990年から1991論文が検索されるほど諸外国では実施されており、企業が採算的に撤退することに関し、小児呼吸器医療を守るためにオフラベル薬と同等にご検討をお願いしたい。

【priority list】

# off-labelの医薬品

0. シサプリド：アセナリン、リサモール（治験終了）  
胃食道逆流症、慢性仮性腸閉塞症候群
1. H2受容体拮抗薬：ファモチジン、シメチジン、ザンタック  
胃・十二指腸潰瘍、逆流性食道炎等、小児においても既に多数例で使用されているが、小児での用量の設定がなされていない。
2. プロトンポンプ阻害薬：オメプラゾール、ランソプラゾール  
胃・十二指腸潰瘍、逆流性食道炎に対して、小児での使用報告が増えており、安全性も確認されつつある。  
特にヘリコバクターピロリの除菌療法では、抗生剤との併用で小児においても効果が確認されている。
3. アモキシシリン、クラリスロマイシン（メトロニダゾール、次硝酸ビスマス）  
ヘリコバクターピロリ除菌療法  
小児においても除菌療法の必要性が高まっており、わが国における小児HP研究会からも、ガイドライン（案）として3剤併用療法（プロトンポンプ阻害薬、アモキシシリン、クラリスロマイシン）が提唱されている。
4. ガンシクロビル  
サイトメガロウイルス肝炎
5. マジンドール  
年長児の高度肥満症
6. オクトレオチド（ソマトスタチンアナログ）：サンドスタチン  
分泌性下痢、難治性低血糖

# orphan drugs

未発売薬物

1. ジアゾキサイド  
難治性低血糖

# 長期投与の薬物で2週間分しか処方できない薬物

1. Dペニシラミン：ウイルソン病
2. ペンタサ：炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）

# 保険適応が望まれる処置・技術

1. HP培養
2. <sup>13</sup>C尿素呼気試験

[1]小児医薬品調査：厚生科学研究、大西班よりの依頼  
「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点把握及び対策に関する研究班」

日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会、合同調査

1. 日本小児精神神経学会、理事、評議員

アンケート返送：13（薬剤記載あり7）  
実態調査

- |                  |       |               |
|------------------|-------|---------------|
| 1. メチルフェニデート→多動  | ■■■■■ | （適応がとれていない）   |
| 2. メラトニン→睡眠障害    | ■■■■■ | （日本でも市販されるべき） |
| 3. フルボキサミン→強迫、うつ | ■■■■■ | （日本でも市販されるべき） |
| 4. ハロペリドール→チック   | ■■■   | （適応がとれていない）   |
| 5. ピラセタム→自閉症多動   | ■■■   | （日本でも市販されるべき） |
| 6. クロミプラミン→強迫    | ■     |               |

2. 日本小児心身医学会、理事、評議員

アンケート返送：26（薬剤記載あり6）  
実態調査

- |                        |       |               |
|------------------------|-------|---------------|
| 1. メチルフェニデート→多動        | ■■■   | （適応がとれていない）   |
| 1. フルボキサミン→強迫、うつ       | ■■■■■ | （日本でも市販されるべき） |
| 2. メラトニン→睡眠障害          | ■■■   | （日本でも市販されるべき） |
| 2. ピラセタム→自閉症多動         | ■■■   | （日本でも市販されるべき） |
| 5. ハロペリドール→チック         | ■     | （適応がとれていない）   |
| 5. デスモプレシン→夜尿          | ■     |               |
| 5. MK402 抗セロトニン        | ■     |               |
| 5. ドロキシドパ→低血圧          | ■     |               |
| 5. フロリネフ→低血圧           | ■     |               |
| 5. マイナートランキライザー（セティール） | ■     |               |

[1] 小児医薬品調査：厚生科学研究、大西班よりの依頼  
「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点把握及び対策に関する研究班」

日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会、合同調査

1. 日本小児精神神経学会、理事、評議員

A 「適応拡大あるいは早期認可が望まれる」

1. メチルフェニデイド→注意欠陥多動障害
2. ハロペリドール→チック、自閉症
3. クロミプラミン→強迫症状

B 「第一のカテゴリー（海外ですでに市販されているかその直前の医薬品のうちで至急日本で市販されるべきと思われる薬剤）」

1. メラトニン
2. フルボキサミン
3. ピラセタム
4. 静注用フェノバルビタールNa

2. 日本小児心身医学会、理事、評議員

A 「適応拡大あるいは早期認可が望まれる」

1. メチルフェニデイト→注意欠陥多動性障害
2. ハロペリド→チック

B 「第一のカテゴリー（海外ですでに市販されているかその直前の医薬品のうちで至急日本で市販されるべきと思われる薬剤）」

1. フルボキサミン
2. メラトニン
3. ピラセタム

## [2]メチルフェニデート

- 二上哲志、注意欠陥／多動障害、学習障害、今日の小児治療指針、460-461、医学書院、東京、1997  
メチルフェニデートは、注意欠陥／多動障害の薬物療法の第一選択薬である。
- 山登敬之、多動症候群、452-454、医歯薬出版、東京、1993  
中枢神経刺激薬（メチルフェニデート、ペモリン）が第一選択薬である。多動や注意集中の改善、衝動性の抑制だけでなく、学習能力や社会適応の改善にも効果があるとされている。
- 長畑正道、微細脳機能障害、講座発達障害の臨床、（内山喜久雄、上出弘之、高野清純、編）5、脳・身体障害の治療と教育、p 1 岩崎学術出版社  
長畑はその作用機序について、中枢神経系の抑制系の水準が上がるため、木を散らすような外部からの刺激が遮断され、皮膚に到達する必要な外部からのインパクトが強められると述べている。
- Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al: Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 35: 409-432, 1996  
多くの臨床家が、中枢神経興奮剤を子どもから成人に至るまでの多動性障害を持つ患者に使用して、全体として70%もの高率で有効性が示されたという。さらに改善する症状としては、過活動、不注意などの行動のみでなく、自己評価の低さ、認知機能の障害、社会家庭機能の障害などの改善も認められている。
- White JH, The use and misuse of psychotropic drugs in children. Psychiatry Dig. 37(2)13-16, 1976  
12歳以上の子どもでは乱用の可能性がある。
- Fish B, drug use in psychiatric disorders of children, Am. J. Psychiatry 124(Suppl)8:31-36, 1968  
もし過去において子どもを押さえつけてもっと効果的に学習するようにしむけてもそれがうまくいかなかったら、薬物療法の適応となる。
- Hinshaw SP: Attention deficit hyperactivity disorder. SAGE publication, Thousand Oaks, London, New York, 1994  
注意欠陥／多動性障害では、薬物療法の第1選択はメチルフェニデートで60-90%が有効とされ、学校でのいたずらや乱暴も消失する。
- Pennington BF: Diagnosing learning disorders: A neuropsychological framework. The Guilford Press, New York, London, 1991  
二重盲検法70-90%で症状が改善する。
- Sleater ET, Pelham WE Jr: Attention-deficit hyperactivity disorder. Appleton-Centry-Croft Norwalk, Connecticut, 1986  
この障害を持つ小児の15-20%はnon-respondentである。
- Gadow KD, Nolan EE, Sverd J et al: Methylephenidate in aggressive-hyperactive boys. Effects on peer aggression in public settings. J Am Acad Child Adolesc Psychiat. 29:710, 1990
- Gadow KD, Nolan EE, Sverd J et al: Methylephenidate in aggressive-hyperactive boys. II Short-term behavioral effects in school settings. J Am Acad Child Adolesc Psychiat. 31:462, 1992  
朝食後の服用直後から効果がみられ、攻撃性や行為障害にも有効である。



- Pelham WE, Bender ME, Caddell J et al: Methylphenidate and children with attentional deficit disorder. Arch. Gen. Psychiat. 42:948,1985  
学年相当の読みの理解のワークブック、算数問題、綴字獲得の遂行量と正確さと行動観察で、投与量と平行した向上が認められ、教室での学業達成に好ましい影響を与えるとしている。
- de Sonnevile LMJ, Nijokikitjen C and Hilhorst RC: Methylphenidate changes in ADHD information processors. J.Child Psychol. Psychiat. 32:285, 1991  
ADHDの子どもの情報過程のコントロールを改善することを検証する実験を行い、短時間記憶や視覚性の貯蔵、運動のスピードや解号には影響ないが、維持性注意の配分(vigilance)の側面を改善すること、情報のフィルターは改善しないが操作の組の選択を広げること、などを記載した。
- Aman, MG, Mark RE, Turbott SH et al, Clinical effects of methylphenidate and thioridazine in intellectually subaverage children. J Am Acad Child Adolesc Psychiat. 30:246,1991  
精神遅滞を伴うものについてはIQ $\geq$ 46では59%で有効であったが、IQ $\leq$ 45では8%しか有効でなかった。
- Bloom AS, Russel LJ, Weisskop B et al: Methylphenidate-induced delusional disorder in child with attention-deficit disorder with hyperactivity. J Am Acad Child Adolesc Psychiat. 28:88,1988  
副作用として、妄想幻覚状態が認められることがある。
- Mattes JA, Gittelman R: Growth of hyperactive children on maintenance regimen of methylphenidate, Arch. Gen. Psychiat. 40:317,1983  
長期投与では、身長伸びの遅れがみられることがある。
- Gittelman-Klein R, Landa B, Mattes JA et al: Methylphenidate and growth in hyperactive children. Arch. Gen. Psychiat. 45:1127,1988  
長期投与での身長伸びの遅れは、休薬日をもうけることで追いついていく。
- Bremness AB, Sverd J: Methylphenidate-induced Tourette syndrome: A case report. Am J Psychiat, 136:1334-1979  
メチルフェニデートがチックを増悪させることがある

平成10年度小児医薬品調査研究班報告書  
-適応外使用医薬品に関する報告書-

日本小児遺伝学会  
大和田 操

本分科会において研究対象となっているのは、現在薬物療法の適応とならない疾患が大部分を占めている（もちろん対症療法としては様々な薬剤が使用されているが、これらについては他の分科会から報告されているものである）。

しかし、極一部の疾患には薬物療法が有効であり、これらについては以下のような薬品の適応外使用が行われているのが現状である。

### 1.安息香酸ナトリウム

尿素サイクル異常症における高アンモニア血症の治療に不可欠な薬品であるが、局方では防腐剤として扱われている。我が国では、尿素サイクル異常症の中でオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症の頻度が高く、これらの症例の治療薬として保険適応が必要である。

文献：Brusilow,S,W, Horwich,AL : Urea cycle enzzmes : In The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (eds Scriver CR etal) 7thed. pp1187~1232 (1995) McGraw-Hill, New York.

### 2.エルカルチン

適応：メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症

尿素サイクル代謝異常症の一部には低カルニチン血症を伴う例があり、それらについては本剤が適応外として使用されている。このような症例については適応拡大が必要である。

文献：1と同様

### 3.L-ドパ（レボドパ）

適応：パーキンソン病、パーキンソン症候群

本剤は遺伝性テトラヒドロピオプテリン（BH4）欠乏症の治療薬として必須であり、現在我が国でも本症の全例に本剤が使用され、保険適応拡大が必要である。

文献：大和田操ほか：テトラヒドロピオプテリン欠乏症暫定勧告治療指針の作成の経緯と治療指針について：特殊ミルク情報 第32号 53~66、1996年11月

### 4.GSDフォーミュラD、GSDフォーミュラN

適応：肝型糖原病

本剤は小児の低血糖症の中でも、頻度の高いケトン性低血糖症における低血糖予防に極めて有用であり、実際にかかなりの症例に使用されているので適応拡大が望まれる。

文献：なし

## 5.チオプロニン

適応：慢性肝疾患における肝機能改善

適応にされていないが、注意の箇所で "小児シスチン尿症患者に長期・大量使用した場合には・・・" との記述がある。シスチン尿症への適応が明記されるべきである。

文献：Segal,S, Teier,S.O. : Cystinuria : In The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (eds Scriver CR etal) 7thed. pp3581～3601 (1995) McGraw-Hill, New York.

## 厚生科学研究

「小児薬物療法における医薬品の適性使用の問題点の把握および対策に関する研究」

小児医薬品調査研究班（班長 大西鐘壽）

『日本外来小児科学研究会』

代表 田原卓浩（国立大蔵病院小児科）

患児の治療・救命などに不可欠であり、かつ国際的に適応が確立しているものの本邦では種々の理由で小児には認められていない薬物

### priorityの高い薬品

1. HibあるいはDPT+Hib ワクチン
2. MMRII ワクチン