

日本小児科学会分科会における
小児医薬品調査研究班の委員の研究報告

厚生科学研究費補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）

平成 11 年度研究報告書

「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」

（主任研究者） 大西鐘壽（香川医科大学小児科 教授）

小児医薬品調査研究班による研究報告書

2. 日本小児循環器学会

研究課題 「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及び対策に関する研究」

（小児医薬品調査研究班代表委員）

	佐地 勉	（東邦大学小児科学第一講座、教授）
（研究協力者）	門間和夫	（東京女子医科大学心臓血圧研究所小児循環器科、教授）
	相羽 純	（東京女子医科大学心臓血圧研究所小児循環器科、講師）
	松裏裕之	（東邦大学小児科学第一講座、講師）

研究内容：患児の不整脈治療に不可欠，又は極めて有用であるが，本邦では種々の理由で注意として，「小児等への投与：「小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない，又は使用経験が少ない）」と記載されている所謂“抗不整脈薬”のリスト。

抗不整脈薬のリスト：

- 1) ジソピラミド
- 2) プロプラノロール
- 3) ベラパミル
- 4) メキシレチン
- 5) アミオダロン
- 6) フレカイニド
- 7) アプリンジン
- 8) ピルジカイニド
- 9) シベンゾリン
- 10) プロパフェノン

米国においても 1992 年の時点で，FDA が正式に小児に対する使用を認めている抗不整脈薬はジギタリス製剤のみであった。Physician's Drug Reference に投与量のガイドラインが記載された薬剤は，プロプラノロール，ジソピラミド，リドカイン，ベラパミルのみで，それ以外の薬剤は，許可も，投与量のガイドラインも存在しない状態であった。我が国においても同様の事態が，現時点で起こっていると考えられる。

頻脈性不整脈の治療は，薬物療法と高周波カテーテルアブレーションなどの非薬物療法に分類されるが，常に薬物療法は医療の現場において first line therapy である。また，成人では高周波カテーテルアブレーションの成功により薬物療法が不必要となる場合でも，新生児，乳児期，小児では，小さな体格のために高周波カテーテルアブレーションが適当でない場合，長期にわたり，薬物療法が必要となる場合がある。上記の抗不整脈薬は，小児科領域における全ての頻脈性不整脈の治療に必要な不可欠の薬剤であると考えられる。

1. 既存の文献で承認に必要な根拠があると判断される医薬品

1) ジソピラミド

適応：頻脈性不整脈，（閉塞性肥大型心筋症，神経調節性失神）

用量：1-2mg/kg 希釈静注，10-15mg/kg/日，経口分 3-4，徐放剤は分 2

注意：小児等への投与：小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）

参考文献

1. Baker EJ, Hayler AM, Curry PVL, Tynan M, Holt DW. Measurement of plasma disopyramide as a guide to paediatric use. *Int J Card.* 10: 65-69, 1985.

我々は、日令9～14才で平均9才の小児15名（心室頻拍7名，心室性期外収縮5名，上室頻拍3名）を対象にジソピラミドを経口投与し，年令，一日投与量，血漿濃度，臨床効果の関係について検討した。初期投与量は3-6mg/kg/日で，血漿濃度が2mg/l以上に維持されるまで投与量を調整した。ジソピラミドは7名に有効であった。中毒症状は認められなかった。このなかには，2mg/l以上の濃度を維持するためには，通常成人量と比較して，多い量を必要とする者が存在した。治療域に達するには3mg/kg/日から36mg/kg/日の投与量が必要だった。一般に幼若児は多い量を必要としたが，ばらつきは大きかった。投与量は年令，体重，体表面積で推定できなかった。小児において，有効血漿濃度を維持するためには，多量の投与が必要だった。しかし，このような量で副作用は認められなかった。無効と判断する前にジソピラミドの血漿濃度測定が必要であると考えられた。

2. Hordoff A, Moak J, Steeg C, et al. Treatment of cardiac arrhythmias with disopyramide Norpace. *Pediatr Res* 15: 465, 1981.

成人ではジソピラミドは有効な抗不整脈薬であると報告されているが，小児科領域では使用経験が少ない。我々は本剤を用いて11名（10-18才，平均13才）の小児の心室性（8名），上室性（3名）不整脈を治療した。薬物動態は経静脈的に投与された2名の半減期は4.8時間であり24時間で尿より排泄された。経口投与では平均11mg/kg（6-14mg/kg）の投与量で，2-4時間で最高血漿濃度に達し3.0-3.5mg/dlであった。心室性頻拍8名のうち6名は効果的であった。そのうち4名はキニジン不応例であった。2名は消化器症状や周期性マヒの増悪により中止した。心房粗動のうち1名は洞周期に復帰した。ほかの1名は無効であった。1名の反復性上室性頻拍では抗コリン作用のため中止した。ジソピラミドは安全で効果的な小児科領域，特に心室頻拍に対する抗不整脈薬と考えられた。

2) プロプラノロール

適応：頻脈性不整脈

用量：0.02-0.15mg/kg 希釈静注， 1-4mg/kg/日，経口分3-6，徐放剤は分1-2

注意：小児への投与：小児等に対する安全性は確立していない

参考文献

1. Gillette PC, Garson A, Eterovic E, et al. Oral propranolol treatment in infants and children. *J Pediatr* 92: 141-144, 1978

小児におけるプロプラノロールの経口投与の有効性について検討した。対象は生後1日から20才の64名で，疾患の内訳は不整脈41名，閉塞性肥大型心筋症6名，右室流出路狭窄による低酸素発作17名である。幼若小児（37名）には液状のプロプラノロール（10mg/ml）が投与され，残りの27名には錠剤で投与された。投与量は0.5-4.0mg/kg/日であったが，プロプラノロールが有効であった者のうち80%は1.0mg/kg/日が適量であり残りは2-3mg/kg/日であった。この用量は，年令，基礎疾患，製剤に無関係であった。不整脈患者41名のうち31名は改善した。上室性頻拍，QT延長を伴う心室頻拍で著明に改善した。閉塞性肥大型心筋症6名のうち6名に症状の改善を認め，無酸素発作は17名中12名で消失した。副作用は10名に認められ，4名で中止した。内訳は徐脈2名，心不全増悪1名，フェノバルビタールも併用していた患者の傾眠傾向1名であった。液状のプロプラノロールは同等の効果を示し，幼若小児では，正確な投与量の変更が可能であった。プロプラノロールは，不整脈，閉塞性肥大型心筋症，右室流出路狭窄による低酸素発作などの心疾患におけるの治療法として優れた経口薬剤であることが判明した。

3) ベラパミル

適応：頻脈性不整脈

用量：0.075-0.15mg/kg 希釈静注， 4-8mg/kg/日，経口分3-4

注意：小児等への投与：小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）

参考文献

1. Porter CJ, Gillette PC, Garson A, et al. Effects of Verapamil in supraventricular tachycardia in children. *Am J Cardiol* 48 : 487-491, 1981.

難治性の上室性頻拍を有する小児13名(6~16歳)に対して頻拍発作の停止を目的としてVerapamilを静脈内投与した。洞調律に復帰したのは7名で、房室結節回帰頻拍5名、房室回帰頻拍2名であった。房室結節の不応期と伝導の延長により旋回回路が途絶し頻拍が停止したものと考えられた。洞調律に復帰しなかったのは6名で、異所性の心房頻拍(4名)と接合部頻拍(2名)であった。接合部頻拍の2例ではVerapamilを静注後、重篤な低血圧となり、塩化カルシウムで蘇生した。Verapamil静脈内投与は7名で有効だったが、長期経口投与が有効だったのは4名であった。静脈内投与で洞調律に復帰した例のうち、プログラム刺激で発作が誘発されたものは、長期経口投与に成功しなかった。Verapamilはリエントリー性頻拍の停止に有効であり、静注後プログラム刺激で発作が誘発されなかった例では経口薬として効果的な抗不整脈薬である。

2. Piovan P, Padrini R, Svaluto Moreolo G, et al. Verapamil and Norverapamil plasma level in infants and children during chronic oral treatment. *Ther drug Monit.* 17 : 60-67, 1995.

Verapamilを経口投与している小児22名(日令15~17歳)を対象にVerapamilとNorverapamilの血漿濃度を測定した。疾患の内訳は上室性頻拍(20名)と肥大型心筋症(2名)である。投与量は2.3~8.1mg/kg/日で平均4.9mg/kg/日であった。1名につき1~11回、全部で67回の測定を行った。Verapamil血中濃度は平均43.3±36.4ng/mlでNorverapamilは41.7±28.9ng/mlであった。血漿濃度は投与量に相関したが、どの投与量でも個体間にばらつきを認め、一次回帰で近似するとx軸切片はVerapamilが1.2mg/kg, Norverapamilは0.9mg/kgであった。年齢による薬物代謝の影響を検討するために、年齢を4群に分け(0.05~0.17歳, 0.21~0.91歳, 1.16~8歳, 8~17.5歳), Verapamil血漿濃度を一日投与量/kgで除した値([V]/D)と薬物代謝の指標としてNorverapamilとVerapamilの血漿濃度比(N/V比)との関係を調べた。[V]/Dの中央値は最若年群と最年長群が他の二つの群と比較して高値であった。なお最年長群では、先天性心疾患合併例を除くと低値であった。その逆にN/V比は年齢と共に増加し、初めの一年で薬物代謝が改善することを示した。4名の小児は、徐脈、房室ブロック、低血圧などの副作用を示した。そのうち1名(日令19)は血漿濃度294ng/mlと非常に高値だった。その他の3名は年齢が非常に若く(日令45, 30), 基礎疾患(単心室で心不全)を伴い、これらの因子が中毒に関与していると思われた。上室性頻拍で正確にfollow upできた17/20名のうち、8名は発作の再発を認めず有効であった。その内3名はVerapamilを中止した。9名は再発に気づき、そのうち5名は他剤に変更した。

3. 安井 清, 龍聞浄宏, 佐近琢磨, 他. 小児期における発作性上室性頻拍に対するVerapamilの効果—電気生理学的検査法による検討と長期経口投与における効果—. *日本小児循環器学会雑誌* 11:659-666, 1995.

発作性上室性頻拍25例(房室回帰性頻拍17例, 房室結節回帰性頻拍8例)にVerapamil静脈内投与し、刺激伝導系への作用および頻拍抑制効果を電気生理学的に検討した。さらに経口投与での抑制効果とも比較した。1) Verapamil静脈内投与により洞周期短縮, AH時間延長, 収縮期血圧低下, 頻拍時の心周期とAH時間延長を認めた。顕性WPW症候群では副伝導路の順行性有効不応期, AV時間に優位な変化は認めなかった。2) 房室回帰性頻拍では、13例中6例に頻拍抑制効果を認め、1例では持続性頻拍よりshort runのみとなった。1例では頻拍が誘発されやすくなった。3) 房室結節回帰性頻拍8例では、6例に頻拍抑制効果があり、2例では持続性頻拍よりshort runのみの誘発となり、全例効果を認めた。4) WPW症候群の1例は、Verapamil静脈後新たに心房粗動を誘発した。5) 長期経口投与10例のうちVerapamil単独投与の6例中3例に発作の消失, ほかの3例およびpropranololの併用4例(すべて房室回帰性頻拍)に頻拍発作の回数, 持続時間ともに減少を認めた。

4) メキシレチン

適応：頻脈性不整脈

用量：2-3mg/kg 希釈静注, 5-15mg/kg/日, 経口分3

注意：小児等への投与：小児等に対する安全性は確立していない

参考文献

1. Mork JP, Smith RT, Garson A. Mexiletine : an effective antiarrhythmic drug for treatment of ventricular arrhythmias in congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 10 : 824-829, 1987.

心室性不整脈の抑制を目的として、42名の小児、青年（5ヶ月～34才、平均15.5才）を対象に経口メキシレチンを使用した。不整脈の内訳は、心室頻拍25名、心室性期外収縮（couplets 8名、多源性4名、頻発5名）で基礎疾患の内訳は、先天性心疾患（術後26名術前2名）、心筋症7名、心腫瘍2名、房室結節アブレーション後1名、基礎心疾患なしが4名であった。急性効果は71%の症例で認められ心室性不整脈が抑制された。平均10.6ヶ月の経過観察ではその60%で引き続き抑制され効果を認めた。先天性心疾患例は心筋症、基礎心疾患なしの症例と比較してより効果的であった。悪心、頭痛、振戦、眩暈、paresthesias、発疹、低血圧などの副作用を14例に認めたが、患者は耐容可能であり、通常減量で症状は消失した。中止に至った症例は5例であった。メキシレチンは先天性心疾患と心室性不整脈を有する若い患者に勧められる抗不整脈薬である。

5) アミオダロン

適応：頻脈性不整脈

用量：導入量 10mg/kg/日経口、維持量 5mg/kg/日経口

注意：小児等への投与：小児等に対する安全性は確立していない

参考文献

1. Guccione P, Paul T, Garson A. Long term follow-up of amiodarone therapy in the young ; continued efficacy, unimpaired growth, moderate side effects. J Am Coll Cardiol 15 : 1118-1124, 1990.

若年者におけるアミオダロン長期投与のフォローアップ、特に成長と長期投与の副作用に関するデータはない。アミオダロンを投与された95名（生後3週間～31.5才、平均12.4才）について検討した。投与期間は1.5～6.5年で平均投与期間は2.3年だった。平均維持量は7.7mg/kg/日（1.5～25mg/kg/日）であった。アミオダロン血漿濃度は平均0.85mg/ml（0.13～3.33 mg/ml）、desethylamiodarone血漿濃度は、平均0.67mg/ml（0.07～2.0mg/ml）で効果及び副作用出現との相関は認められなかった。投与開始後初期の症状とホルター心電図による判定では、心室頻拍23/34例、心房粗動32/33、上室性頻拍21/28例で有効だった。しかし、心房粗動の7/33例は6ヶ月後に再発した。成長を比較すると、6例で改善、重症基礎疾患を有する2例で増悪したが、残りは全員アミオダロン長期投与前後で変わらなかった。3例で催不整脈作用がおこった。torsades de pointesが1例で認められ、また重症基礎疾患を有する2例では導入期間中に突然死した（心房粗動1例、心室頻拍1例）。副作用は28/95例（29%）に認めた。内訳は角膜病変11例、甲状腺機能異常6例、肝障害3例、発疹3例、末梢性神経障害2例、高血圧1例、嘔吐1例であった。全てアミオダロンの中止（12例）あるいは減量により消失した。アミオダロンは頻脈性不整脈に有効だった。成長を障害せず、また副作用はよく起こるが呼吸器障害のような重篤なものは認められなかった。アミオダロンは通常の抗不整脈薬抵抗性の致死的不整脈を呈する若年の患者に勧められる。

2. Coumel P, Fidelle J. Amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias in children : One hundred thirty-five cases. Am Heart J 100 : 1063-1169, 1980.

135名の小児を対象にアミオダロンを経口投与した。平均年齢は10.2才（0～15才）で投与期間は1日から6年で平均4.1ヶ月であった。術後例61%、特発性25%である。初期投与量は800mg/m²/日で平均2週間投与後に半量に減量し、最終的には週5日投与とした。心電図が完全に改善（洞調律に復帰）した例は60%、心電図が部分的に改善（不整脈は完全には改善しないが、心拍数は減少）した例は33%で共に臨床症状の改善を認めた。改善の有無は、不整脈の部位（心房性69%、接合部16%、心室性15%）、機序、多剤抵抗性55%、多剤感受性45%、心拡大の有無（有り40%）、心不全の有無（有り27%）などの因子に関与しなかった。症状改善に関与すると考えられる唯一の因子は、罹病期間であり、2ヶ月以内が54%を占めた。効果発現が短いことや（4.5日）、投与中止後に短期間で再発すること（3.3週間）、薬物蓄積による副作用を認められないことは、心毒性を認めないことや、甲状腺機能異常の頻度が低い（機能亢進2例、機能低下1例）などの事実とあわせて、小児では成人と比較し、より速い代謝を反映していると考えられる。

6) フレカイニド

適応：頻脈性不整脈

用量：70-100mg/m²/日（200mg/m²/日以内），経口分2

注意：小児等への投与：小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）

参考文献

1. Perry JC, Garson A. Flecainide acetate for treatment of tachyarrhythmias in children: Review of world literature on efficacy, safety, and dosing. Am Heart J 124: 1614-1621, 1992.

小児科臨床の場におけるフレカイニドの役割を評価することを目的として、また用量を決定するために、出版された胎児、乳児、小児におけるフレカイニド使用例（704例）全てを対象に再考した。上室性不整脈に対するフレカイニドの経口使用は安全（死亡なし。心停止1名、重篤な催不整脈作用<1%）で有効（73～100%有効）であった。胎児期の不整脈に効果的であった。基礎疾患のある心房粗動や心室頻拍例には死亡例もあり安全性に問題があった。基礎心疾患のない心室頻拍に使用した場合、その安全性は更に検討を要すると考えられた。薬物動態では、半減期は年齢に依存して変化した。1才以下と12才以上では、半減期は11-12時間であり、12才の小児では8時間であった。フレカイニドの有効量は100-200mg/m²/日、または1-8mg/kg/日だった。中毒は用量過剰の場合におこり、特に low serum through level 時におこる。ミルクはフレカイニドの吸収を阻害し、ミルク製品を食事より除くと中毒症状が現れる。

2. 住友直方, 牛ノ濱大也, 原 光彦, 他. 小児不整脈に対する flecainide の至適投与量の検討. 呼吸と循環 41: 1079-1082, 1993.

小児に対する flecainide の安全性、至適投与量は未だ確立されていない。小児不整脈症例に対し、flecainide を投与し、その安全性、flecainide の至適投与量の検討を行った。小児不整脈患者9例に flecainide を投与した。有効血中濃度とされる 200ng/ml 以上を得るには 80mg/m²/日以上もしくは 3mg/kg/日が必要であった。これらの症例で、体重あたりの投与量を y (mg/kg)、年齢を x (歳) とし、一次回帰で近似すると、 $y=5.2-0.16x$, $r=0.88$ と優位な負の相関が得られた。投薬を中止するような重篤な副作用は認められなかった。投薬前後の心電図では、PR, QRS, QT 時間に優位な変化は認められなかった。心室期外収縮8例中、消失が2例、減少が3例、不変が1例、増加が2例認められた。Holter 心電図で認められた心室頻拍5例全てで心拍数が減少するか、頻拍が消失した。しかし、心室頻拍の出現頻度から判定すると有効が1例、改善が2例、悪化も2例認められた。持続性心室頻拍で有効率が高い傾向にあった。

2. 補充すれば承認に必要な根拠が揃うと判断される医薬品

該当する医薬品はなし。

3. 上記の二つの項目の何れにも相当しないが、小児医療現場で必要欠くべからざる医薬品

1) アプリンジン

適応：頻脈性不整脈

用量：1-2mg/kg 希釈静注，40mg/日，経口分2-3

注意：小児等への投与：未熟児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）

参考文献

1. 佐藤 勇, 竹内菊博, 塚野真也, 他. 小児期上室性頻拍に対する aprindine の薬物動態. Ther Res 16: 231-238, 1995.

小児期上室性頻拍7名（8ヶ月～13才，平均7才2ヶ月）に対してアプリンジンを長期投与し、その有効性と血漿濃度について検討した。投与量は 0.75～2.5mg/kg（平均 1.31±0.54mg/kg）で血漿濃度は 0.09～0.75mg/ml（平均 0.28±0.17mg/ml）であった。投与量と血漿濃度には相関関係がみられたが、臨床的有効性と投与量の関係は一定ではなかった。有効性と血漿濃度とは関連が認められた。5名で有効。その血漿濃度は平均 0.42±0.17mg/ml で我が国の成人と同様の値を示した。至適血漿濃度にあると考えられる症例では、年齢と体重あたり投与量は負の相関がみられ、6才以下の乳幼児では 2～2.5mg/kg、年長児では 1～1.5mg/kg の投与が必要であると考えられた。アプリンジンは定常状態では血漿濃度の変動が少なく、至適血漿濃

度が得られれば長期投与に適すと考えられた。長期投与による副作用は認められなかった。

2. Bollien G and Enderle J. Preliminary experience in the treatment of cardiac arrhythmias with aprindine. *Acta Cardiol (Suppl XVIII)*: 355-360, 1974.

多剤抵抗性の種々の不整脈患者 102 名 (17~77 才) を対象にアプリンジン を 5 日~16 ヶ月間投与した。投与量は 100~400mg/日であった。84 名 (82%) で有効性を示し、6 名 (6%) はやや有効、12 名 (12%) は無効であった。心房性期外収縮、上室性頻拍は有効であったが心房粗動、細動では有効性は 50%であった。心室性不整脈、特に心室頻拍には著効したが、Torsade de pointes では無効で適応ではないと考えられた。房室伝導、心室内伝導障害、心不全の増悪は認められなかった。29%に振戦、眩暈、ふらつき、興奮、不眠、パーキンソン症状の増悪などの神経学的副作用が出現し、14 名は 100mg/日に減量した。しかし 15.7%は中止に至った。これらの症状は中止後 3-4 日後に消失した。

2) ピルジカイニド (本邦で開発)

適応：頻脈性不整脈

用量：2-4mg/kg/日、経口分 3-4

注意：小児等への投与：小児等に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)

参考文献

1. Ino T, Atarashi H, Kuruma A, Onodera T, Saitoh H, Hayakawa H. Electrophysiologic and hemodynamic effects of a single oral dose of Pilsicainide Hydrochloride, a new class Ic antiarrhythmic agent. *J Cardiovasc Pharmacol* 31: 157-164, 1998.

ピルジカイニドは日本で開発された経口抗不整脈薬であるが、その臨床効果をみるために、18 名 (24~62 才、平均 46 才) の上室性頻拍の患者を対象に経口投与 (150~200mg) を 1 回行い、電気生理学的、血行動態的に評価した。最小有効血漿濃度を定めるために、繰り返し発作を誘発しながら、その度、血漿濃度を測定した。投与後 60 分で洞房伝導時間、AH 間隔、HV 間隔は延長し、右室の不応期は延長していた。室房伝導は 11 名でブロックされ (副伝導路 9/12 名、房室結節 2/6 名)、頻拍発作は 9/13 名で抑制された。ピルジカイニドは、心拍数と肺動脈圧を増加させ、stroke volume index は減少させたが心拍出量は不変であった。PQ 時間、QRS 幅、QTc は著明に延長し、PQ 時間の延長はピルジカイニド血漿濃度によく相関した。頻拍発作の抑制には 0.5mg/ml 以上の血漿濃度が必要と考えられた。ピルジカイニドの 1 回経口投与は頻拍発作の抑制に有効であった。

2. Satoh S, Watanabe J, Keitoku M, Kinoshita N, Sekiguchi S, Endoh K, Ohtsuka K, Hangai K, Morita M, Takishima T. Effects of N-(2,6-Dimethylphenyl)-8-pyrrolizidineacetamide Hydrochloride Hemihydrate on the ventriculo-atrial conductivity of accessory pathways. *Arzneimittelforschung* 39: 908-911, 1989.

新しく開発されたクラス Ic に属する N-(2,6-Dimethylphenyl)-8-pyrrolizidineacetamide Hydrochloride Hemihydrate (SUN 1165) の副伝導路における房室伝導と発作性上室頻拍抑制効果を検討した。12 名の副伝導路を有する患者を対象として、SUN 1165 を 100mg 1 回経口投与し、1 時間後に電気生理学検査を行った。12 名中 6 名で房室伝導ブロックを認め、発作を抑制した。ブロックを起こさなかった 6 名では、VA 時間が著明に延長し、有効不応期も延長した。SUN 1165 は AH 間隔、HV 間隔、QRS 幅を延長したが、危険性は認めなかった。副作用は認めなかった。これらの結果より、SUN 1165 は副伝導路の房室伝導をブロックして発作を抑制する有効で安全な抗不整脈薬であることを示していると考えられた。

3) シベンゾリン

適応：頻脈性不整脈

用量：0.5-1.4mg/kg 希釈静注、成人 300mg/日、450mg/日まで増量可、経口分 3

注意：小児等への投与：小児等に対する安全性は確立していない (使用経験がない)

参考文献

1. 田辺晃久, 五島雄一郎, 加藤和三, 飯沼宏之, 細田瑳一, 杉本恒明, 他. 発作性上室頻拍, 発作性心房粗・細動に対する Cibenzoline の臨床効果と安全性の検討. *臨床医薬* 4: 2315-30. 1988.

23名の発作性上室頻拍と36名の発作性心房粗・細動に対してシベンゾリンを投与し、その効果と安全性について検討した。初期経口投与量は150mg/日で、症状が持続する場合300mg/日、450mg/日と増量して投与した。発作性上室頻拍では、中等度以上に改善したのは300mg/日では77%、450mg/日では71%であった。発作性心房粗・細動では、中等度以上に改善したのは300mg/日では57%、450mg/日では71%であった。副作用は9名(16.1%)に認められ、5名で投与を中止した。低血糖(インスリンノーマ合併疑い例)による意識障害と錯乱、心窩部痛、悪心、嘔吐、ねむけ、光視症、掻痒、ふらふら感などである。検査異常値が12名で認められたが、無症状であった。シベンゾリンは発作性上室頻拍と発作性心房粗・細動の患者に対して、300mg-450mg/日経口投与では、有用かつ耐えられる抗不整脈薬であると結論づけられた。

2. 黒飛俊二, 佐野哲也, 竹内 真, 他. Cibenzoline (シベノール) 投与にて良好にコントロールできた上室性頻拍の2症例. 小児科臨床 51: 243-2466, 1998.

先天性心疾患術後、頻発する上室性頻拍に対して、Cibenzoline (シベノール) を投与した。良好に上室性頻拍をコントロールすることが可能だった。経口投与量は有効血中濃度(277~329ng/ml)を目安に調整し、最終的には6mg/kgであった。副作用は認めなかった。今後小児科領域でも有用な抗不整脈薬と考えられた。Cibenzolineの投与経験を報告した。

4) プロパフェノン

適応：頻脈性不整脈

用量：5-10mg/kg/日、経口分3

注意：小児等への投与：小児等に対する安全性は確立していない

参考文献

1. Reimer A, Paul T, Kallfelz HU. Efficacy and safety of intravenous and oral propafenone in pediatric cardiac dysrhythmias. Am J Cardiol 68: 741-744, 1991.

小児58名(平均3.2才, 0.1~16才)を対象にプロパフェノンを投与した。このうち先天性心疾患や心筋症などの基礎疾患を13名で認めた。経静脈投与量は、平均1.2mg/kg(0.3~1.5mg/kg)で経口投与に関しては、初期量として200mg/m²より開始して3日毎に効果を判定しながら100mg/m²ずつ増量した。発作性頻拍の場合はQRS幅が20%延長するまで増量した。QRS幅の延長は75%まで耐えられた。最終経口維持投与量は、308mg/m²(200~600mg/m², 16.8mg/kg)であった。経静脈投与後、プロパフェノンは36名中21名で有効であった。心房粗動は5名中1名で洞調律にもどり、25名中15名の上室性頻拍がコントロールされた。多源性心房頻拍は4名中3名で完全にあるいは部分的に有効であった。異所性接合部頻拍は2名の乳児とも有効であった。37名の小児に対して平均2.2年間プロパフェノンを経口投与した。37名中33名(89%)に有効だった。内訳は心房粗動は2名、心室性期外収縮の2名中1名、上室性頻拍28名中25名、多源性心房頻拍3名、異所性接合部頻拍2名で有効だった。全身性の副作用は稀であった。催不整脈作用は2名で認められ、フォロー四徴症術後の心室性期外収縮の患者1名は維持療法中に突然死した。

2. Guccione P, Drago F, Di Donato R, et al. Oral Propafenone therapy for children with arrhythmias: efficacy and adverse effects in midterm follow-up. Am Heart J 122: 1022-1027, 1991.

小児57名に、プロパフェノンを経口投与し評価した。平均年齢は4.8±5.2才(日令1~17才)であった。23名(40%)は1才以下で、10名(18%)は1ヶ月以下であった。不整脈の内訳は、上室性頻拍32名(57%)、心房粗動6名(10%)、心室頻拍19名(33%)であった。基礎心疾患なしが30名(53%)、先天性心疾患非手術例11名(19%)、先天性心疾患手術後7名(12%)、心筋症9名(16%)であった。プロパフェノンは8mg/kgより投与開始し、頻拍が持続した場合は最終的に15mg/kgまで増量した。平均投与量は13.1mg/kgであった。症状と24時間Holter心電図で判定すると、上室性頻拍32名中16名(50%)、心房粗動6名中3名(50%)、心室頻拍19名中8名(42%)で有効であった。基礎疾患の有無で効果を調べると、基礎疾患ありのうち30%(8/27名)、基礎疾患なしのうち63%(19/30名)で効果を認めた。有効だった患者の平均治療期間は平均22.9±13.2ヶ月(6~60ヶ月)であった。全ての患者において成長は障害されなかった。新生児1名の非持続型心室頻拍は治療開始後2日目に持続型心室頻拍となった。その時の投与量は13mg/kgであった。中止により持続型心室頻拍は消失した。もう1名ではGPTが一過性に上昇したが、無症状で減量により正常化し

た。血行動態増悪の副作用は認められなかった。プロパフェノン基礎疾患なしの小児には有効な抗不整脈薬であることが結論づけられた。しかし基礎疾患を有する小児では、効果は少なかった。催眠不整脈作用、血行動態の悪化などの副作用の出現は低かった。

添付書類

- 提出書類
1. プロスタグランジンE1-CD 要望書（新規）ならびに関係資料
対 象：チアノーゼ性心疾患
関連組織：日本小児循環器学会
 2. ガンマグロブリン一括大量療法
要望書（使用方法追加）ならびに関係資料
対 象：川崎病
関連組織：日本小児循環器学会，日本川崎病研究会
川崎病研究センター
 3. 抗不整脈薬
要望書（小児への適応拡大，新規）ならびに関係資料
対象：心疾患，心筋疾患，術後等の難治性不整脈
関連組織：日本小児循環器学会
 4. プロスタサイクリン（PGI₂）
要望書（外来処方，在宅医療の承認）

厚生科学研究費補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）

平成 11 年度研究報告書

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

（主任研究者） 大西鐘壽（香川医科大学小児科 教授）

小児医薬品調査研究班による研究報告書

3. 日本小児神経学会

研究課題 「再申請を要する薬剤：塩酸フルナリジンの小児交互性片麻痺に対する効果」
（小児医薬品調査研究班代表委員）

大澤真木子（東京女子医科大学小児科）

（研究協力者） 佐々木征行（国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科）

桜川 宣男（同センター神経研究所疾病研究第5部）

研究要旨

平成10年度に引き続き、小児神経学会関連領域における off-label 医薬品の使用実態と問題点について調査し、適応拡大の必要性和その可能性について、海外での知見を踏まえて研究を行った。

第1に、平成10年度の使用実態調査は、小児神経学会理事を中心に25名の回答に基づいて報告された。比較的限られた施設での意見であったと考えられたので、11年度は多様な臨床現場での経験を集約するため、ほぼ同じ内容の調査を、対象を小児神経学会評議員201名に拡大して実施した。回答は106名から寄せられ、大学病院から地域基幹病院、個人クリニックまでの幅広い意見を集約することができた。10年度とほぼ同様の結果が得られた。

けいれん重積症など日常、頻度の高い疾患、症状に使用する薬剤と、免疫性神経疾患など、頻度は低くとも、不可欠の治療法についての意見が多かった。

挙げられたリストから薬剤を選択し、その効能効果、承認済みの薬剤療法との比較などを行い、実際に適応拡大の申請を行う上での課題を検討した。

第2に、小児交互性片麻痺に対して経験上有用性があると考えられるにも拘わらず、最近、保険適応からはずれ、製造中止に追い込まれた塩酸フルナリジンについて、今後の対応を含め緊急アンケートを実施し、学会としての対応策を検討した。

また、同様に、點頭てんかんなど、小児難治性てんかんに有効性が期待されるビガバトリンについて、日本での治験が中止されるという事態を踏まえ、小児科領域に限定した治験再開の意義を検討した。

引き続き、off-label 医薬品を使用する意義と根拠について検討し、必要性が大、科学的根拠が明らか、と判断された医薬品について、適応拡大にむけた具体的な方策を検討したい。

はじめに

小児交互性片麻痺（Alternating hemiplegia of childhood）は、乳児期より発作性に左右不定の一側性あるいは両側性に弛緩性（または痙性）麻痺が繰り返し出現する原因不明の非常に稀な難治性疾患である。最初の報告は、1971年に“Alternating hemiplegia in childhood”として発表された¹⁾。本症は初めの報告から脳底動脈片頭痛や複雑片頭痛とみなされていた^{2,3)}が、1980年、KragelohとAicardiによって独立疾患として提唱された⁴⁾。彼らは本疾患の診断基準を作成し、かなり明瞭な独立疾患概念を形成することを示した。これに他疾患を除外する項目を加えた診断基準（表）が我が国では使用されている⁵⁾。1988年の我が国の全国調査では23症例が確認された⁵⁾。通常1歳半以前に症状が発現する。強直けいれん、ジストニア姿勢、眼球運動異常、

斜視，呼吸困難あるいは他の自律神経症状を伴って片麻痺発作が起きることが多い。片麻痺は左右一定せず，いずれの側からも起きうる。一側で終わることもあれば他側へ移ることもある。発作持続時間は数分間から数日間続く。睡眠中は麻痺発作は改善することが本疾患に特徴的であるといわれる。長時間の発作の場合は覚醒してから10分ないし20分くらい経過してから再び麻痺が現れることが多い。精神運動発達遅滞を高率に伴う。発達は徐々に伸びる経過を示す。筋緊張低下，コレオアテトーシス，ジストニア，失調などの神経学的異常を発作間歇時に常時示すことも多い。孤発例が多く家族性を示すことは例外的ではある。発作性に起きる疾患であり，強直けいれんなどを半数以上の症例で認めることからてんかんと関連性が否定しきれず，治療に抗けいれん剤が高頻度で使用されてきたが残念ながら著効を示す薬剤はあまりない。塩酸フルナリジンが本疾患に有効であることが知られ，我が国でも広く使用されてきた。しかし，本剤はもともとの適応は「脳梗塞後遺症や脳出血後遺症に伴う慢性脳循環障害による諸症状の改善」であり，小児交互性片麻痺に対して承認されたわけではなかった。薬効の見直しにより，1999年，本剤が承認取り消しとなり使用できなくなった。そこで，実際に本疾患に対して塩酸フルナリジンがどの程度使用され，どの程度効果があったのかをアンケートにより後方視的に調査した。

方 法

1999年5月に日本小児神経学会で小児交互性片麻痺の研究会を行い，この研究会の参加者を中心に全国主要病院に本疾患患者の有無について郵送で第1次調査を同年8月に行った。この調査で「患者あり」と回答を得た施設に対して，同年10月，患者について病歴，症状，塩酸フルナリジンを含む治療状況などについて郵送で第2次調査を行った。

結 果

回答は23施設から計29症例の患者情報が寄せられた。これらのうち病歴などから1例は診断基準に該当せず，28例の小児交互性片麻痺の患者情報が得られた。年齢は2歳より30歳に及び，男女差はなかった。この28例全てで塩酸フルナリジン治療が行われていた。使用量は概ね5から10mgの間であった。いずれも発作間歇時に使用されていた。本剤の効果に関しては後方視的調査であるため明確な効果判定基準は定めず，主治医の印象で回答を得た。効果ありと回答があったのは18例（64%），効果なしは10例（36%）であった。効果ありのうち，5例が発作頻度減少，7例が発作持続時間の減少，6例はフルナリジンを中止したところ明らかに発作頻度が増加したり，発作持続時間が延長した。他の薬剤としては，発作時にジアゼパムが10例で有効，抱水クロラルが3例で有効で，16例では有効薬がなかった。また発作間歇時の治療としては，塩酸フルナリジンが最良で18例で有効であった他，クロナゼパムが9例で有効，2例でアマンタジンが有効，3例では有効薬がなかった。塩酸フルナリジンの有効例と無効例とで臨床的相違を検討した。性差や発作頻度，初発年齢などに違いはみられなかった。唯一年齢差がみられ，平均年齢で有効例が11.6歳，無効例が18.1歳であった。

考 察

小児交互性片麻痺の病因は，イオンチャンネル病⁶⁾，ミトコンドリア病⁷⁾，脳血管の機能異常などが想定されているが，現在未だはっきりとは知られていない。したがって，その治療も抗けいれん剤や片頭痛治療薬などが試みられてきた。明らかに効果が認められている薬剤は，塩酸フルナリジンとベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム，クロナゼパムなど）であり，これまで広く使用されてきた。塩酸フルナリジンに関しては，1984年にCasaerとAzouがその効果を初めて報告した⁸⁾。その後1987年に12例で使用し全例で発作が軽減したが再発例もあったとCasaerが報告した⁹⁾。また1993年にはAndermannらが9例で使用して，1例で発作消失，6例で発作持続時間が短縮したが発作頻度には大きな変化はなかったと報告している¹⁰⁾。また同年Aicardiらも報告しており，17例中13例で発作時間短縮と程度の軽減を認めたが，頻度は変化がなかったと述べている¹¹⁾。このように有効例の報告が相次ぎ，我が国でも広く使用されてきた。

塩酸フルナリジンは電位依存性カルシウムチャンネルの非選択的ブロッカーである。正確な本剤の薬理作用にはまだはっきりしない点もあるが，小児交互性片麻痺に有効である理由はカルシウムイオンの流入を防ぐことが効果と関係がありそうである。しかしフルナリジンには他にもドパミンやセロトニンなど多くの神

経伝達物質に非特異的な作用があり、ナトリウムチャンネルや血管内皮細胞や平滑筋の収縮にも関連している。従ってフルナリジンが本疾患に効果があるからといって、本疾患がカルシウムチャンネルの異常であると断言することはまだできない⁶⁾。

塩酸フルナリジンは、小児交互性片麻痺の完全な特効薬では決してないが、これまで本剤は本疾患の最良の治療薬として長年使用されてきた。前述のように有効例として、片麻痺発作軽減例や本剤使用中により片麻痺発作時間や頻度が増加したり発作自体が増強した症例がある。速やかに本疾患に対してだけでも塩酸フルナリジンの使用を許可していただけるよう当局に熱望するものである。

文 献

- 1) Verret S, Steele JC. Alternating hemiplegia in childhood. a report of eight patients with complicated migraine beginning in infancy. *Pediatrics* 47: 675-680, 1971.
- 2) Golden GS, French JH. Basilar artery migraine in young children. *Pediatrics* 56: 722-726, 1975.
- 3) Hosking GP, Cavanagh NPC, Wilson J. Alternating hemiplegia: complicated migraine in infancy. *Arch Dis Child* 53: 656-659, 1978.
- 4) Krageloh I, Aicardi J. Alternating hemiplegia in infants: report of five cases. *Dev Med Child Neurol* 22: 784-791, 1980.
- 5) 桜川宣男, 有馬正高, 松本 悟. 小児交互性片麻痺の全国実態調査について. *日児誌* 1988; 92: 892-898.
- 6) Rho JM, Chugani HT. Alternating hemiplegia of childhood: insights into its pathophysiology. *J Child Neurol*, 13:39-45, 1998.
- 7) Arnold DA, Silver K, Andermann F. Evidence for mitochondrial dysfunction in patients with alternating hemiplegia of childhood. *Ann Neurol* 33: 604-607, 1993.
- 8) Casaer P, Azou M. Flunarizine in alternating hemiplegia in childhood. *Lancet* 2: 579, 1984.
- 9) Casaer P. Flunarizine in alternating hemiplegia in childhood. An international study in 12 children. *Neuropediatrics* 18: 191-195, 1987.
- 10) Silver K, Andermann F. Alternating hemiplegia of childhood: a study of 10 patients and results of flunarizine treatment. *Neurology* 43: 36-41, 1993.
- 11) Bourgeois M, Aicardi J, Goutieres F. Alternating hemiplegia of childhood. *J Pediatr* 122: 673-679, 1993.

表 小児交互性片麻痺の診断基準
Krageloh and Aicardi (1980) Sakuragawa 補遺 (1985)

1. 発症が18ヶ月以前。
2. 反復する片麻痺発作。
左右いずれか一方からはじまり、他側の片麻痺に移行するか又は四肢麻痺となる。
3. 下記症状が片麻痺発作に伴うかまたは独立に発作性に出現する事もある。
強直性発作、ジストニー姿勢、ヒョレア・アテトーゼ運動、異常眼球運動、自律神経症状
(発汗、皮膚紅潮または蒼白、呼吸不全など)
4. 経過初期より知能障害または神経学的異常の出現。
5. 下記類縁疾患の除外。
モヤモヤ病、ミトコンドリア脳筋症、てんかん、複雑片頭痛、その他の代謝異常症
(ホモシスチン尿症、ハルトナップ病、その他)

第2次アンケート記載者所属氏名 (敬称略, 順不同)

皆川公夫 (北海道立小児総合保健センター), 大沼晃 (宮城県拓桃医療療育センター), 榊原洋一 (東大小児科), 星野恭子 (東邦大第1小児科) 曾根久美子 (東京女子医大小児科), 小出博義 (ハロークリニック), 山下純正 (神奈川県立こども医療センター), 根津敦夫 (横浜市大浦舟病院小児科) 武井研二 (北里大小児科) 横地健治 (おおぞら療育センター) 藤原建機 (国療静岡東病院小児科), 渡辺一功 (名大小児科), 今村淳 (岐阜大小児科), 川脇寿 (大阪市立総合医療センター小児神経内科), 松岡収 (大阪市立大小児科), 高田哲 (神戸大小児科), 村上暢子 (岡山大小児科), 山磨康子 (岡山県立大), 榎崎修 (福岡市立こども病院), 原島知恵 (九大小児科), 松石豊次郎 (久留米大小児科), 小牧宏文 (国立精神・神経センター神経研究所), 佐々木征行 (国立精神・神経センター武蔵病院)

厚生科学研究費補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）

平成 11 年度研究報告書

「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」

（主任研究者） 大西鐘壽（香川医科大学小児科 教授）

小児医薬品調査研究班による研究報告書

4. 日本小児血液学会

研究課題 小児悪性疾患治療上必須で適応拡大を要望する医薬品

（小児医薬品調査研究班代表委員）

（研究協力者） 大平 睦郎（国立がんセンター中央病院小児科）
松山 孝治（名古屋第一赤十字病院小児科）
岡村 純（国立病院九州がんセンター臨床研究部）
多和 昭雄（国立大阪病院小児科）
生田孝一郎（横浜市立大学小児科）
花田 良二（埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科）

1. イホスファミド注射用

イホスファミド注射用は、アルキル化剤系の抗腫瘍薬でありその作用機序はDNA鎖のアルキル化によるDNA合成阻害である。本邦においては注射用イホマイドとして市販されており、添付文書によれば、その効能・効果として肺小細胞癌、前立腺癌、子宮頸癌、骨肉腫の自覚症状の緩解、用法・用量として1日1.5～3gの3～5日連続投与とされている。小児に対する安全性は確立されていない〔使用経験が少ない〕ため、小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与することとなっている。米国においては、IFEXの商品名で市販されており、その添付文書によれば、その適応は辜丸の胚細胞腫で、小児に対する使用はその安全性、有効性がいまだ確立されていないとされている。一方、英国においてはMITOXANA INJECTIONの商品名で市販されており、その添付文書によれば、その適応症として特定の疾患名をあげず、単剤で広範囲の悪性腫瘍に他覚的緩解がみられるとされている。小児への使用に関しては、投与量、投与方法は、腫瘍の種類、病期、患者の一般状態、過去の抗腫瘍剤の投与歴、化学療法あるいは放射線治療が同時に施行されるか否かによって決定されるべきであると記載されており、用法・用量として、(a) 5g/m² 24時間点滴、(b) 総投与量9g/m²を均等に分割して5日以上連日投与、(c) 9g/m²を72時間以上かけて持続点滴を3週ごとの、3種類の記載がある。

イホスファミドは1970年代前半から小児悪性腫瘍に使用され始め、1980年代になって広範囲の腫瘍に効果を認めること、副作用である出血性膀胱炎を防ぐ薬剤（メスナ）が使用可能となったことで各種の小児悪性腫瘍に広く使用されるようになった。1980年代後半にはイホスファミド単剤での第2相試験の臨床成績がいくつか報告された。その後イホスファミドを含んだ多剤併用療法を組み入れた集学的治療の臨床試験が開始され、ここ数年その成果が報告されている。以下に個々の悪性腫瘍におけるイホスファミドの臨床成績をまとめた。

1) 神経芽腫

(1) 単剤での臨床成績

神経芽腫患者におけるイホスファミド単剤での臨床成績は下記の表に示すごとくで、奏効率は前治療有りの場合で21.4%，前治療無しの場合で44.1%（68例中30例）であった。

前治療	投与量	例数	CR	PR	奏効率	文献
有	1.6g×5	14	0	3	21.4%	1)
無	3g×2	18	8		44.4%	2)
無	2g×4	50	0	22	44.0%	3)

投与量：1コースあたりの投与量。1回投与量（体表面積あたり）×投与回数。×表示の無いものは1コースあたりの総投与量（体表面積あたり）。以下同様に表示。

(2) 多剤併用療法による臨床成績

神経芽腫患者におけるイホスファミドと他の薬剤を併用した場合の臨床成績は、下記の表に示すごとくで前治療の有る場合でも奏効率44.3%（70例中31例）、無い場合は50%であった。

前治療	投与量	併用薬	例数	CR	PR	奏効率	文献
有	1.5g×3	CBDCA, VP-16	12	3	4	58.3%	4)
有	6g～10g	CDDP, VP-16, DOX	35	5	10	42.9%	5)
有	15g×3	CBDCA	23	1	8	39.1%	6)
無	9～15g	VP-16	6	0	3	50.0%	7)

CBDCA：カルボプラチン VP-16：エトポシド CDDP：シスプラチン DOX：ドキソルビン

2) 横紋筋肉腫

(1) 単剤での臨床成績

横紋筋肉腫患者におけるイホスファミド単剤での臨床成績は下記の表に示すごとくで、奏効率は前治療有りの場合、1コースあたりの投与量が6g以下の報告では奏効例は無かった（5例中0例）が、投与量が8g以上の報告では奏効率が23.5%（17例中4例）であった。また前治療無しの場合では86.4%（22例中19例）ときわめて高い奏効率を示した。

前治療	投与量	例数	CR	PR	奏効率	文献
有	5 or 6g	5	0	0	0%	8), 9)
有	8 or 9g	17	0	4	23.5%	1), 10)
無	16g×5	22	0	19	86.4%	11)

(2) 多剤併用療法による臨床成績

横紋筋肉腫患者におけるイホスファミドを1コースあたり総投与量4.5g/m²から12g/m²の範囲で投与し、他の薬剤を併用した場合の臨床成績は、下記の表に示すごとくで前治療の有る場合で奏効率55.6%（27例中15例）、無い場合は74.7%（83例中57例）と高い奏効率を示した。

前治療	併用薬	例数	CR率	奏効率	生存期間	文献
有	VP-16	13	23.1%	69.2%	—	12)
有	CBDCA, VP-16	14	21.4%	42.9%	—	4)
無	VP-16, VCR	62	72.6%	72.6%	—	13)
無	VP-16, DOX, ACT-D, CPA, VCR	21	57.1%	81.0%	2年生存56%	14)
無	VCR, ACT-D	186	—	—	5年生存68%	15)

VP-16 : エトポシド CBDCA : カルボプラチン VCR : ビンクリスチン DOX : ドキソルビシン
 ACT-D : アクチノマイシンD CPA : シクロホスファミド

文献¹⁴⁾は、Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerからの報告で、寛解導入療法として上記化学療法以外に多分割照射もおこなっているが、奏効率には影響していないとしている。奏効した患者はその後自家骨髄移植を施行され6か月で治療を終了しており、その症例も含めた2年生存率である。従来の1～2年間の治療法とほぼ同等の成績としている。文献¹⁵⁾は、the International Society of Paediatric Oncology (SIOP)からの遠隔転移の無い横紋筋肉腫症例に対する手術、放射線治療等の局所治療もあわせた集学的治療の成績である。化学療法でCRの得られた症例の多くは局所治療を受けていないが、それにもかかわらずSIOPにおける前回のプロトコールでの成績(生存率52%)と比較し改善がみられたとしている。

3) ユーイング肉腫

(1) 単剤での臨床成績

ユーイング肉腫患者におけるイホスファミド単剤の臨床成績は下記の表に示すごとくでいずれも前治療のある状態で全体で奏効率が41.9% (43例中18例), 1コースあたりの総投与量が8g以下の場合には26.7% (15例中4例), 9g以上の場合には50% (28例中14例) で高用量のほうが奏効率が高かった。

投与量	例数	CR	PR	奏効率	文献
5g or 6g or 8g	15	1	3	26.7%	8), 9), 10)
9g or 10g	28	2	12	50.0%	10), 16)

(2) 多剤併用療法による臨床成績

ユーイング肉腫患者におけるイホスファミドと他の薬剤を併用した場合の臨床成績は、下記の表に示すごとくで前治療の有る場合で奏効率67.5% (40例中27例), 無い場合は96.2% (26例中25例) と極めて高い奏効率を示した。

前治療	投与量	併用薬	例数	CR	PR	奏効率	文献
有	1.8g×5	VP-16	17	0	16	94.1%	12)
有	2g×5g	CDDP	15	2	7	60.0%	16)
有	15g×5	CBDCA, VP-16	8	1	1	25.0%	4)
無	1.6g×5	VP-16	26	4	21	96.2%	17)

VP-16 : エトポシド CDDP : シスプラチン CBDCA : カルボプラチン

ユーイング肉腫に関しては、1984年から1992年にかけて世界各地で開始された初期治療にイホスファミドを含む多剤併用化学療法を用いた集学的治療の遠隔治療成績が報告されている。いずれも欧米各国の小児がん学会あるいは権威ある小児がんの治療施設からの報告で、フランスからの報告¹⁶⁾を除きいずれも以前の治療成績を上回る成績がでておりイホスファミドの有用性を支持している。

以下に主な報告を一覧する。

施設名	併用薬	例数	観察期間 中央値	生存期間	文献
SFOP	ACT-D, DOX, VCR	65	5.8年	5年生存 52%	18)
NCI	VCR, DOX, VP-16	44	6.8年	5年生存 45%	19)
USKCC	VCR, DOX	243	58か月	5年生存 62%	20)
ICS	VCR, ACT-D, DOX CPA, VP-16	165	37か月	3年生存 83.6%	21)
SJCRH	VP-16, CPA, DOX	53	3.8か月	3年生存 72%	22)

SFOP : French Society of Pediatric Oncology NCI : National Cancer Institute (USA) USKCC : United Kingdom Children's cancer Study Group ICS : Italian Cooperative Study, Italian Association for Pediatric Hematology -Oncology SJCRH : St. Jude Children's Research Hospital
 ACT-D : アクチノマイシン D DOX : ドキソルビシン VCR : ビンクリスチン VP-16 : エトポシド
 CPA : シクロホスファミド

4) ウイルムス腫瘍

(1) 単剤での臨床成績

ウイルス腫瘍患者におけるイホスファミド単剤での臨床成績は下記の表に示すごとくで、いずれも前治療有りの場合で、奏効率は全体で41.3% (46例中19例)であった。

前治療	投与量	例数	CR	PR	奏効率	文献
有	1.6g×5	9	0	2	22.2%	1)
有	8g×2	6	0	2	33.3%	9)
有	5g	10	2	2	40.0%	8)
有	3g×2	21	6	5	52.4%	23)

(2) 多剤併用療法による臨床成績

ウイルス腫瘍患者におけるイホスファミドと他の薬剤を併用した場合の臨床成績は、下記の表に示すごとくで奏効率70.0%であった。

前治療	投与量	併用薬	例数	CR	PR	奏効率	文献
有	15g×3	CBDCA, VP-16	10	3	4	70.0%	4)

CBDCA : カルボプラチン VP-16 : エトポシド

5) 非ホジキンリンパ腫

非ホジキンリンパ腫患者におけるイホスファミドの臨床成績は下記に示すごとくで、単剤使用で奏効率37.5% (16例中6例)、多剤併用で前治療の有る場合70.5% (34例中24例)、前治療の無い場合89.7%であった。

前治療	投与量	併用薬	例数	CR 率	奏効率	文献
有	3g×2	無し	2	50.0%	100%	9)
有	1.2g×5～2.4g×5	無し	14	14.3%	28.6%	24)
有	1.5g×5	Ara-C, VP-16, MTX	13	30.8%	69.2%	24)
有	1.5g×3	CBDCA, VP-16	21	42.9%	71.4%	25)
無	1.2g×5	CPA, VCR, DOX, Ara-C, VP-16, MTX	39	79.5%	89.7%	26)

Ara-C：シタラビン VP-16：エトポシド MTX：メソトレキセート CBDCA：カルボプラチン
CPA：シクロホスファミド VCR：ビンクリスチン DOX：ドキソルビシン

非ホジキンリンパ腫に関しては1986年に開始された初期治療にイホスファミドを組み入れた多剤併用療法の遠隔成績が2件報告されている。文献^{27), 28), 30)}の治療成績はB細胞型非ホジキンリンパ腫とB細胞型急性リンパ性白血病をあわせた成績である。

投与量	併用薬	例数	観察期間 中央値	生存期間	文献
0.8g×5	DEX, MTX, Ara-C, VM-26, CPA, DOX, VCR, PRED	225	5年	7年 EFS：81%	27)
0.4g×5	DEX, MTX, Ara-C, VM-26, CPA, DOX, VCR, PRED	82	38か月	5年生 EFS：69%	28)
1.2g×4	CPA, DOX, VCR, Ara-C, MTX, VP-16	75	—	5EFS：56.8%	29)
0.8g×5	DEX, MTX, Ara-C, VP-16, CPA, DOX, VCR, PRED	431	4.2年	7年 EFS：88%	30)

DEX：デキサメタゾン MTX：メソトレキセート Ara-C：シタラビン VM-26：テニポシド
VP-16：エトポシド CPA：シクロホスファミド DOX：ドキソルビシン VCR：ビンクリスチン
PRED：プレドニゾン EFS：Event Free Survival

6) 急性リンパ性白血病

イホスファミドは小児急性リンパ性白血病 (ALL) のうち予後不良と考えられる、いわゆる高危険群に対してBFM (Berlin-Frankfurt-Munster) groupのALL-BFM 86治療研究から使用が開始され、有効であることが報告されている^{31), 32)}。イホスファミドはその後ALL-BFM 90, ALL-BFM95, ALL-BFM99にも引き続き使用されており、BFMの治療法を基礎とした治療はオランダ³³⁾、イタリア³⁴⁾を始め世界各地で小児急性リンパ性白血病の治療に用いられている。

まとめ

イホスファミドの神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、ウィルムス腫瘍、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病の小児例に対する有効性を明らかにした。横紋筋肉腫に関しては1993年から開始された厚生省「自家骨髄移植を応用した小児固形腫瘍に対する新しい治療体系確立に関する研究」班の新プロトコールにも用いられていることを付記しておく³⁵⁾。

イホスファミドの安全性に関しては今回の報告例の中に既知の副作用以外の記載はなく、ここにあげた投与方法であれば安全性に関して容認できる範囲と考えられた。

以上、神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、ウィルムス腫瘍、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病の小児例に対するイホスファミドの有効性は明らかである。

文 献

- 1) Pratt CB, et al. Ifosfamide in pediatric malignant solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 24 Suppl 1 : S24-S27, 1989.
- 2) Kellie SJ, et al. Ifosfamide in previously untreated disseminated neuroblastoma, Results of Study 3A of the European Neuroblastoma Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24 : 903-908, 1988.
- 3) Castleberry RP, et al. Phase II investigational window using carboplatin, iproplatin, ifosfamide, and epirubicin in children with untreated disseminated neuroblastoma : a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 12 : 1616-1620, 1994.
- 4) Kung FH, et al. Ifosfamide/Carboplatin/Etoposide (ICE) for recurrent malignant solid tumors of childhood : A Pediatric Oncology Group phase I / II study. *J Pediatr Hematol Oncol* 17 : 265-269, 1995.
- 5) Campbell LA, et al. Escalating dose of continuous infusion combination chemotherapy for refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 11 : 623-629, 1993.
- 6) Alvarado CS, et al. Chemotherapy for patients with recurrent or refractory neuroblastoma : a POG Phase II study. *J Pediatr Hematol Oncol* 19 : 62-67, 1997.
- 7) Matsumoto K, et al. Combination chemotherapy of ifosfamide and etoposide for advanced neuroblastoma. *Gan To Kagaku Ryoho* 22 : 2119-2121, 1995.
- 8) Pinkerton CR, et al. A phase II study of ifosfamide in paediatric solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 24 (Suppl) : S13-S15, 1989.
- 9) Schwartzman E, et al. Phase II study of ifosfamide as a single drug for relapsed paediatric patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 24 Suppl 1 : S11-S12, 1989.
- 10) Magrath I, et al. A phase II study ifosfamide in the treatment of recurrent sarcomas in young people. *Cancer Chemother Pharmacol* 18 Suppl 2 : S25-S28, 1986.
- 11) Pappo AS, et al. A phase II trial of ifosfamide in previously untreated children and adolescents with unresectable rhabdomyosarcoma. *Cancer* 71 : 2119-2125, 1993.
- 12) Miser JS, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *J Clin Oncol* 5 : 1191-1198, 1987.
- 13) Arndt C, et al. A feasibility, toxicity, and early response study of etoposide, ifosfamide, and vincristine for the treatment of children with rhabdomyosarcoma : a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) IV pilot study. *J Pediatr Hematol Oncol* 19 : 124-129, 1997.
- 14) Boulad F, et al. High-dose induction chemoradiotherapy followed by autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in rhabdomyosarcoma, extraosseous Ewing's sarcoma, and undifferentiated sarcoma. *J Clin Oncol* 16:1697-1706, 1998.
- 15) Flamant F, et al. Treatment of non-metastatic rhabdomyosarcomas in childhood and adolescence. Results of the second study of the International Society of Paediatric Oncology : MMT84. *Eur J Cancer* 34 : 1050-1062, 1998
- 16) Jurgens H, et al. High-dose ifosfamide with mesna uroprotection in Ewing's sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 24 Suppl 1 : S40-S44, 1989.
- 17) Meyer WH, et al. Ifosfamide plus etoposide in newly diagnosed Ewing's sarcoma of bone. *J Clin Oncol* 10:1737-1742, 1992.
- 18) Oberlin O, et al : No benefit of ifosfamide in Ewing's sarcoma : a nonrandomized study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 10 : 1407-1412, 1992.
- 19) Wexler LH, et al. Ifosfamide and etoposide plus vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide for newly diagnosed Ewing's sarcoma family of tumors. *Cancer* 79 : 867, 1996.
- 20) Craft A, et al. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *J Clin Oncol* 16 : 3628-3633, 1998.
- 21) Rosito P, et al. Italian Cooperative Study for the treatment of children and young adults with localized Ewing sarcoma of bone : a preliminary report of 6 years of experience. *Cancer* 86 : 421-428, 1999.
- 22) Marina NM, et al. Chemotherapy dose-intensification for pediatric patients with Ewing's family of tumors and desmoplastic small round-cell tumors. a feasibility study at St. Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 17 : 180-190, 1999.
- 23) Tournade MF, et al. Ifosfamide is an active drug in Wilms' tumor : a phase II study conducted by the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 6 : 793-796, 1988.

- 24) Magrath I, et al. Ifosfamide in the treatment of high-grade recurrent non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol* 9 : 267-274, 1991.
- 25) Kung FN, et al. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE), an effective salvaging therapy for recurrent malignant non-Hodgkin lymphoma of childhood : A pediatric oncology group phase II study. *Med Pediatr Oncol* 32 : 225-226, 1999.
- 26) Gad-El-Mawla N, et al. Childhood non-Hodgkin's lymphoma in Egypt: preliminary results of treatment with a new ifosfamide-containing regimen. *Cancer Chemother Pharmacol* 24 (Suppl) : S20-S23, 1989.
- 27) Reiter A, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage--a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol* 13 : 359-372, 1995.
- 28) Chantada GL, et al. Results of a BFM-based protocol for the treatment of childhood B-non-Hodgkin's lymphoma and B-acute lymphoblastic leukemia in Argentina. *Med Pediatr Oncol* 28 : 333-341, 1997.
- 29) Advani SH. The role of ifosfamide in paediatric cancer. *Aust NZ J Med* 28 : 410-413, 1998.
- 30) Reiter A, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy : A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 94 : 3294-3306, 1999.
- 31) Reiter A, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 84 : 3122-3133, 1994.
- 32) Reiter A, et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood : A report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood* 80 : 2471-2478, 1992.
- 33) Kamps WA, et al. Intensive treatment of children with acute lymphoblastic leukemia according to ALL-BFM-86 without cranial radiotherapy: Results of Dutch Childhood Leukemia Study Group protocol ALL-7 (1988-1991). *Blood* 94:1226-1236, 1999.
- 34) Putti MC, et al. Expression of myeloid markers lacks prognostic impact in children treated for acute lymphoblastic leukemia : Italian experience in AIEOP-ALL 88-91 studies. *Blood* 92 : 795-801, 1998.
- 35) 大平陸郎. 自家幹細胞移植による小児がん治療の現況. *日小血誌* 8 : 2-11, 1994.

2. シスプラチン注射用

シスプラチン注射用は、白金錯体として世界で初めて臨床治療に使用された抗腫瘍薬でありその作用機序はDNA合成阻害である。本邦においてはブリプラチン注、ランダ注として市販されており、添付文書によれば、その効能・効果として睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、用法・用量として1クールあたり25～100mg/m²投与することとなっている。小児に対しても投与が認められているが、副作用の発現に特に注意し慎重に投与することとなっている。

シスプラチンは広範囲の腫瘍に効果を認め、小児悪性腫瘍に関しても多くの臨床成績が報告されている。以下に個々の悪性腫瘍におけるシスプラチンの臨床成績をまとめた。

1) 横紋筋肉腫

横紋筋肉腫患者におけるシスプラチンの臨床成績は下記に示すごとくで、前治療有りの場合単剤使用では奏効率11.1%であったが、多剤併用では39.1% (23例中9例)であった。前治療の無い場合はIntergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)における多剤併用療法の奏効率は85.7% (42例中36例)であった。

前治療	投与量	併用薬	例数	CR 率	奏効率	文献
有	3.0-4.5mg/kg	無し	24	4.2%	12.5%	1)
有	20mg/m ² ×3	無し	2	100%	100%	2)
有	90mg/m ² ×1	無し	21	14.3%	33.3%	3)
無	90mg/m ² ×1	VCR, DOX, CPA ACT-D	17	82.4%	94.1%	4)
無	90mg/m ² ×1	VCR, DOX, CPA, ACT-D, VP-16	25	60.0%	80.0%	4)

VCR : ビンクリスチン DOX : ドキソルピシン CPA : シクロホスファミド
ACT-D : アクチノマイシン D VP-16 : エトポシド

Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IIIにおいては1984年から1991年にかけて全症例1062例中565例にシスプラチンが使用されており、特に膀胱、前立腺、膣、子宮原発の横紋筋肉腫の治療成績の改善に寄与したと報告されている⁵⁾。本邦においてもシスプラチンを導入することにより治療成績の改善がみられたとする報告もあること⁶⁾、1993年から開始された厚生省「自家骨髄移植を応用した小児固形腫瘍に対する新しい治療体系確立に関する研究」班の新プロトコールにも用いられていることを付記しておく⁷⁾。

2) ユーイング肉腫

ユーイング肉腫患者におけるシスプラチンの臨床成績は下記に示すごとくで、前治療有りの場合単剤使用では奏効率14.3%であったが、前治療無しの場合は100%であった。多剤併用ではいずれも前治療のある症例にイホスファミドとの併用で使用され奏効率は48.3% (29例中14例)であった。

前治療	投与量	併用薬	例数	CR	PR	奏効率	文献
有	3.0-4.5mg/kg	無し	14	0	2	14.3%	1)
無	70-100mg/m ²	無し	5	0	5	100%	8)
有	20mg/m ² ×5	IFM	5	0	1	20.0%	9)
有	20mg/m ² ×5	IFM	7	0	2	28.6%	10)
有	20mg/m ² ×4	IFM	15	2	7	60.0%	11)
有	20mg/m ² ×3	VP-16, IFM	2	1	1	100%	2)

IFM : イホスファミド VP-16 : エトポシド

3) 肝芽腫

肝芽腫患者におけるシスプラチンの臨床成績は下記に示すごとくで、いずれも前治療の無い症例での成績である。奏効率は、単剤使用 (投与量150mg/m²) では100%、90~100mg/m²のシスプラチンとドキソルピシンとの併用で83.5% (91例中76例)、90mg/m²のシスプラチンとビンクリスチン、フルオロウラシルとの併用で92.3% (39例中36例)と極めて有効と考えられた。シスプラチンを導入した多剤併用化学療法を用いた集学的治療の遠隔治療成績が報告されている。いずれも欧米各国の小児がん学会あるいは権威ある小児がんの治療施設からの報告で、以前の治療成績を上回る成績がでておりシスプラチンの有用性を支持している。