

施設名	併用薬	例数	奏効率	生存期間	文献
MDACC	無し	7	100%	—	12)
SIOP	DOX	10	90%	—	13)
KCH	DOX	26	84.6%	—	14)
POG	VCR, 5FU	39	92.3%	3年生存: 61%	15)
PIHS	VCR, 5FU	91	—	EFS: I 85% II 100% III 62% IV 23%	16)
CCSG	DOX	33	75.8%	2年生存: 66.6%	17)
PIHS	DOX	82	—	EFS: I 95% II 100% III 61% IV 33%	16)
HSC	DOX	22	90.9%	DFS: 87% 12例が5年以上生存	18)
CGPLTS	DOX, IFM	72	—	DFS: I 100% II 50% III 74% IV 29%	19)

MDACC: Md Anderson Cancer Center SIOP: International Society of Pediatric Oncology KCH: King's College Hospital (London, UK) POG: Pediatric Oncology Group PIHS: Pediatric Intergroup Hepatoma Study HSC: Hospital for Sick Children (Toronto, Canada) CGPLTS: Cooperative German Paediatric Liver Tumour Study
DOX: ドキソルビシン VCR: ビンクリスチン 5FU: フルオロウラシル IFM: イホスファミド
EFS: Event Free Survival DFS: Disease Free Survival

肝芽腫に関しては、シスプラチンの有用性を強調した本邦からの報告もあり^{20), 21)}, 1991年に組織された小児肝癌スタディグループの治療プロトコール²²⁾にも使用されていることを付記しておく。

4) ウイルムス腫瘍

ウイルス腫瘍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、前治療の有りの場合単剤使用で奏効率15.2% (33例中5例)であったが、多剤併用では奏効率は55.6% (18例中10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	23	0	3	13.0%	1)
有	90mg/m ² ×1	無し	10	0	2	20.0%	23)
有	20mg/m ² ×3	VP-16, IFM	2	2	0	100%	2)
有	90mg/m ² ×1	VP-16	8	1	3	50.0%	23)
無	90mg/m ² ×1	VP-16	8	1	3	50.0%	23)

IFM: イホスファミド VP-16: エトポシド

5) 脳腫瘍

脳腫瘍は小児悪性腫瘍中白血病について頻度が高く、したがって脳腫瘍患者におけるシスプラチンの臨床成績の報告は多数ある。また、特に乳幼児においては放射線治療による成長障害や中枢神経系の晩期障害が深刻なため、照射量の減量効果も化学療法の有用性の判断に重要と考えられる。

(1) 単剤での臨床成績

いずれも前治療のある小児脳腫瘍患者におけるシスプラチン単剤での臨床成績は下記の表に示すごとくで、奏効率は31.0% (113例中35例)であった。

投与量	例数	CR	PR	奏効率	文献
60mg/m ² ×2	22	4	5	40.9%	24)
60mg/m ² ×2	46	7		15.2%	25)
3mg/kg or 12mg/m ²	14	5	5	71.4%	26)
60mg/m ² ×2	31	9		29.0%	27)

報告で奏効率に差があるのは、各報告における脳腫瘍の組織型にばらつきがあるためと思われる。文献²⁶⁾は髄芽腫の成績であり、髄芽腫のみを抜粋すると奏効率は58.3% (24例中14例)となる。

(2) 多剤併用療法による臨床成績

未治療の小児脳腫瘍患者におけるシスプラチン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ある。

施設	併用薬	例数	奏効率	生存期間	文献
CCG	8-drugs-in-1-day	107	50%	—	28)
POG	CPA, VCR, VP-16	198	—	2,3歳 PFS (1年) : 39% 2歳未満 PFS (2年) : 41%	29)
CCG	8-drugs-in-1-day	82	28%	3年 PFS 転移 (+) : 11% 転移 (-) : 29%	30)
CCG	8-drugs-in-1-day	39	—	3年 PFS : 36%	31)
CCG	8-drugs-in-1-day or VCR + CCNU + PRED	25	—	乳児を除く 17例の 3年 PFS : 61%	32)
SCH	VCR, VP-16, CPA, CBDCA	42	—	3年 PFS : 11%	33)
MSKCC	VCR, CPA, VP-16	62	35%	3年 EFS : 25%	34)
CCG	VCR, CCNU	65	—	PFS3年 : 86%, 5年 : 79%	35)

CCG : Childrens Cancer Group POG : Pediatric Oncology Group SCH : Sidney Children's Hospital
MSKCC : Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

8-drugs-in-1-day : ビンクリスチン, ヒドロキシカルバミド, プロカルバジン, ロムスチン (or カルムスチン), シタラビン, プレドニゾン, シクロホスファミド (or ダカルバジン), シスプラチン

CPA : シクロホスファミド VCR : ビンクリスチン VP-16 : エトポシド CCNU : ロムスチン

PRED : プレドニゾン CBDCA : カルボプラチン PFS : Progression Free Survival EFS : Event Free Survival

いずれも欧米の権威ある施設からの報告であるが、治療成績にばらつきがあるのは脳腫瘍の組織型、病期、年齢などの予後因子に差があるためと考えられる。文献³²⁾は松果体部の未分化神経外胚葉性腫瘍 (PNET) の報告で乳児例の奏効期間の中央値は4か月と不良であった。文献³⁵⁾は播種のない髄芽腫の報告であり放射線の照射量の減量に成功している。

まとめ

シスプラチンは小児横紋筋肉腫、肝芽腫の初発例に対する集学的治療における化学療法の中心的役割を果たす抗腫瘍剤としてすでに世界的に認知されている。髄芽腫を始めとする小児脳腫瘍特に乳幼児に対する初期治療において、放射線照射による晩期障害を防ぐためのアジュバント化学治療としてシスプラチンは有効と考えられた。ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫に関しては初発例での臨床成績は少ないが、難治例、再発例に対する選択肢として期待される。

シスプラチンの安全性に関しては、今回の文献報告の中に既知の副作用以外のものはなく、従来の投与方法

の範囲においては容認できる。

以上、シスプラチンの小児横紋筋肉腫、肝芽腫、髄芽腫を始めとする脳腫瘍、ウイルス腫瘍、ユーイング肉腫に対する一次あるいは二次選択薬剤としての有用性は明らかと考えられた。

文 献

- 1) Baum ES, et al. Phase II trial cisplatin in refractory childhood cancer : Children's Cancer Study Group Report. *Cancer Treat Rep* 65 : 815-822, 1981.
- 2) van Hoff J, et al. Etoposide, ifosfamide, and cisplatin therapy for refractory childhood solid tumors. Response and toxicity. *Cancer* 75 : 2966-2970, 1995.
- 3) Carli M, et al. Phase II trial of cisplatin and etoposide in children with advanced soft tissue sarcoma : a report from the Italian Cooperative Rhabdomyosarcoma Group. *Cancer Treat Rep* 71 : 525-527, 1987.
- 4) Crist WM, et al. Intensive chemotherapy including cisplatin with or without etoposide for children with soft-tissue sarcomas. *Med Pediatr Oncol* 15 : 51-57, 1987.
- 5) Crist W, et al. The third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 13 : 610-630, 1995.
- 6) 多和昭雄 他. 小児横紋筋肉腫 37 例の治療成績. *日児誌* 98 : 1206-1211, 1994.
- 7) 大平睦郎 : 自家幹細胞移植による小児がん治療の現況. *日小血会誌* 8 : 2-11, 1994.
- 8) Matsumoto S, et al. Combination chemotherapy including cis-platinum in Ewing's sarcoma. *Gan To Kagaku Ryoho* 14 (6 Pt 1) : 1913-1916, 1987.
- 9) Biebaum W, et al. Chemotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten bei fortgeschrittenen Sarkomen. *Dtsch Med Wochenschr* 106 : 1181-1185, 1981.
- 10) Seeber S, et al. Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Wirksamkeit von Ifosfamide bei refractaren Neoplasien. *Tumor Diagnost Ther* 5 : 39-43, 1984.
- 11) Bier V, et al. 120-h continuous infusion of ifosfamide alone and in combination with cis-platinum in children and adolescents with recurrent Ewing's sarcoma. *Contr Oncol* 26 : 131-138, 1987.
- 12) Black CT, et al. Marked response to preoperative high-dose cis-platinum in children with unresectable hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 26 : 1070-1073, 1991.
- 13) Ninane J, et al. Effectiveness and toxicity of cisplatin and doxorubicin (PLADO) in childhood hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma : a SIOP pilot study. *Med Pediatr Oncol* 19 : 199-203, 1991.
- 14) Stringer MD, et al. Improved outcome for children with hepatoblastoma. *Br J Surg* 82 : 386-391, 1995.
- 15) Douglass EC, et al. Cisplatin, vincristine, and fluorouracil therapy for hepatoblastoma : a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 11 : 96-99, 1993.
- 16) Douglass E, et al. A randomized trial of cisplatin (DDP) / vincristine (VCR) / 5-fluorouracil (5-FU) vs. DDP/ doxorubicin (DOX) i. v. continuous infusion (ci) for the treatment of hepatoblastoma (HB). Results from the Pediatric Intergroup Hepatoma Study (CCG-8881/POG-8945). *Proc ASCO* 13 : 416, 1994.
- 17) Ortega JA, et al. Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy. a report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 9 : 2167-2176, 1991.
- 18) Ehrlich PF, et al. Improved long-term survival with preoperative chemotherapy for hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 32:999-1002, 1997.
- 19) von Schweinitz D, et al. Efficiency and toxicity of ifosfamide, cisplatin and doxorubicin in the treatment of childhood hepatoblastoma. Study Committee of the Cooperative Paediatric Liver Tumour Study HB89 of the German Society for Paediatric Oncology and Haematology. *Eur J Cancer* 33 : 1243-1249, 1997.
- 20) Marina NM, et al. Refining therapeutic strategies for patients with resistant Wilms' tumor. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 16 : 296-300, 1994.
- 21) Khan AB, et al. Cisplatin therapy in recurrent childhood brain tumors. *Cancer Treat rep* 66 : 2013-2020, 1982.
- 22) Sexauer CL, et al. Cisplatin in recurrent pediatric brain tumors. A POG Phase II study. A Pediatric Oncology Group Study. *Cancer* 56 : 1497-501, 1985.

- 23) Walker RW, et al. Cisplatin in the treatment of recurrent childhood primary brain tumors. *J Clin Oncol* 6 : 62-66, 1988.
- 24) Bertolone SJ, et al. A phase II study of platin therapy in recurrent childhood brain tumors. A report from the Childrens Cancer Study Group.
- 25) pendergrass TW, et al. Eight drugs in one day chemotherapy for brain tumors : experience in 107 children and rationale for preradiation chemotherapy. *J Clin Oncol* 5 : 1221-31, 1987.
- 26) Duffner PK, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 328 : 1725-1731, 1993.
- 27) Geyer JR, et al. Survival of infants with primitive neuroectodermal tumors or malignant ependymomas of the CNS treated with eight drugs in 1 day : a report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* 12 : 1607-1615, 1994.
- 28) Geyer JR, et al. Survival of infants with malignant astrocytomas. A Report from the Childrens Cancer Group. *Cancer* 75 : 1045-1050, 1995.
- 29) Jakacki RI, et al. Survival and prognostic factors following radiation and/or chemotherapy for primitive neuroectodermal tumors of the pineal region in infants and children : a report of the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* 13 : 1377-1383, 1995.
- 30) White L, et al. Postoperative chemotherapy in children less than 4 years of age with malignant brain tumors : promising initial response to a VETOPEC-based regimen. A Study of the Australian and New Zealand Children's Cancer Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 20 : 125-130, 1998.
- 31) Mason WP, et al. Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. *J Clin Oncol* 16 : 210-221, 1998.
- 32) Packer RJ, et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy : A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 17 : 2127, 1999.

3. Pirarubicin (THP-Adriamycin)

Pirarubicin (= 4'-O-tetrahydropyranyldoxorubicin) は anthracycline 系薬剤の副作用を軽減する薬物を探索する過程で見いだされ、doxorubicin と同等の抗腫瘍効果を認め、急性障害試験では anthracycline 系で問題にされる心毒性が少ない事が指摘されている。我が国では頭頸部がん、乳がん、胃がん、尿路上皮がん(膀胱がん、腎盂・尿管腫瘍)、卵巣がん、子宮がん、急性白血病、悪性リンパ腫に効能が認められている。

本剤は anthracycline 系薬剤であるが、doxorubicin などと同等の抗腫瘍効果を持ちながら、毒性が少ないと期待されているため、神経芽腫、肝芽腫などの小児がんの化学療法、小児急性白血病の化学療法において、既に多剤併用療法の一つとして、広く用いられている。

神経芽腫においては、進行神経芽腫の併用薬として、厚生省研究班のプロトコールに取り入れられている。1985年から1991年までは regimen A 1 として、1991年以降は regimen new A 1 または A 3 として、別表のような併用療法が行われた。

Kaneko ら¹⁾ は157例の進行神経芽腫(病期Ⅲ/Ⅳ)を regimen A 1 の6コース(+強化療法または自家骨髄移植)の化学療法で治療し、10年の生存率が病期Ⅲ(N=26)で66.3%、病期Ⅳ(N=131)で28.9%と報告した。この中の死亡例75例の中で心毒性による死亡は報告されていない。また、長期生存例の中で2例で心毒性があったと報告されているが、この2例は doxorubicin が併用されていた。pirarubicin のみが使用された例での心毒性は記載されていない。Kawa ら²⁾ は上記の両期間に治療された例の中で、最も予後不良とされる N-myc が10倍以上増幅した神経芽腫(病期Ⅲ, Ⅳ, ⅣS)の66例中19例が66カ月以上長期生存していると報告し、造血細胞移植の効果を強調した。この中で regimen A 3 を使用された例が34例、regimen A 1 を使用された例が23例、new A 1 を使用された例が9例であったが、相互の治療成績の間に有意差はなかった。

肝芽腫に対しては日本小児肝癌スタディグループ(J. PLT)として cisplatin と pirarubicin の併用が行われ、2年生存率は約90%と良好である³⁾。

急性リンパ性白血病では、TCCSG(東京小児がん研究グループ)において ALL の寛解導入治療、再寛解導入療法(強化療法)に、pirarubicin を prednisolone, vincristine, L-asparaginase との併用で89年プロトコール(L 89-12: 89年から92年まで)で取り入れた。全418例中307例が現時点で生存中である⁴⁾。以後 TCCSG では、L92-13, L 95-14, L 99-15のそれぞれの ALL プロトコールで pirarubicin が使用されている。なお、各ブ

ロトコールの登録例はそれぞれ300～400例である。pirarubicinは同様にCCLSG（小児がん・白血病研究グループ）のALLプロトコールの寛解導入治療に取り入れられている。AMLにおいては、厚生省班会議の共通プロトコールANLL91の強化療法第三コースと第四コースのanthracycline系薬剤として採用されている。同プロトコールでは91年から96年までの間に157例の患者が正式登録され、5年無病生存率は63%であった⁵⁾。

pirarubicinには、小児がんの領域で単剤投与の奏功率を示す文献はない。また我が国で開発された薬剤であるため、欧米からの臨床報告も殆どみられない。しかし、我が国では小児がん・白血病の併用療法において、anthracycline系薬剤の心毒性の軽減を期待して、多剤併用の中でdoxorubicinやdaunorubicinに置き換えられて広く小児科領域で使用されている薬剤である。

文 献

- 1) Kaneko M, et al. J Pediatr Hematol Oncol 21 : 190-197, 1999.
 - 2) Kawa K, et al. JCO 17 : 3216-3220, 1999.
 - 3) 日本小児肝癌スタディグループ (J. PLT) 小児がん 31 : 367-371, 1994.
 - 4) Hanada R, et al. in preparation.
- 小児AML共通プロトコール—AML 99—

別表

regimen A

cyclophosphamide	1200mg/m ²	on day 1
vincristine	1.5mg/m ²	on day 1
pirarubicin	40mg/m ²	on day 3
cisplatin	90mg/m ²	on day 5

regimen new A1

cyclophosphamide	1200mg/m ²	on day 1
etoposide	100mg/m ²	days 1 through 5
pirarubicin	40mg/m ²	on day 3
cisplatin	90mg/m ²	on day 5

regimen A3

cyclophosphamide	1200mg/m ²	on days 1, 2
etoposide	100mg/m ²	days 1 through 5
pirarubicin	40mg/m ²	on day 3
cisplatin	25mg/m ²	on days 1 through 5 (continuous)

4. Actinomycin D (コスメゲン®)

効能疾患は現在ウイルス腫瘍、絨毛上皮腫、破壊性胎状奇胎となっている。

別紙の如くアメリカ、イギリス、ドイツではそれ以外に横紋筋肉腫、睾丸および子宮の癌、ユーイング肉腫が認められている。

その他大規模スタディーで本剤が有効な疾患として Germ cell腫瘍、骨肉腫があり、使用量は15μg/kg×5日間が通常であるが1.25～1.5mg/m²/回という方法もある。

文 献

- | | |
|-------------|--|
| Germ Cell腫瘍 | 1) Marina N, Treatment of childhood germ cell tumors. Review of the St. Jude experience from 1979 to 1988. Cancer 70 : 2568-2575, 1992. |
| | 2) Mann J R. Results of the United Kingdom children's cancer study group's malignant germ cell tumor studies, cancer 63 : 1657-1667, 1989. |
| ユーイング腫瘍 | 3) Raney R B. Ewing's sarcoma of soft tissues in childhood : A report from the intergroup rhabdomyos- |

arcoma study, 1972 to 1991. J Clin Oncol 15 : 574-582, 1997.

- 4) Paulussen M. Ewing's tumors with primary lung metastases : Survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's sarcoma studies patients, J Clin Oncol 16 : 3044-3052, 1998.
- 5) Ferrari S, Ifosfamide and Actinomycin-D. Added in the induction phase to vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin, Improve histologic response and prognosis in patients with non metastatic Ewing's Sarcoma of the Extremity. J Chemotherapy 10 : 484-491, 1998.
- 横紋筋肉腫 6) Maurer H M. The intergroup rhabdomyosarcoma study-1. A First Report. Cancer 61:209-220, 1988.
- 7) Crist W. The third intergroup rhabdomyosarcoma study. J Clin Oncol 13 : 610-630, 1995.
- 骨肉腫 8) Provisor J. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative Chemotherapy : A report from the children's cancer group. J Clin Oncol 15 : 76-84, 1997.
- 9) Meyers P A. Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma : Results of the memorial Sloan-Ketting (T12) Protocol. J Clin Oncol 16 : 2452-2458, 1998.

5. Adriamycin (アドリアシン)

効能疾患は現在、悪性リンパ腫、肺癌、消化器癌、乳癌、骨肉腫、膀胱腫瘍となっている。

別紙の如くアメリカ、ドイツではそれ以外に急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、軟部組織肉腫(ユーイング肉腫など)、神経芽腫、ウイلمス腫瘍、卵巣癌、が認められている。ただし、イギリスでは軟部組織肉腫までとなっている。

その他大規模スタディーで本剤が有効な疾患としてウイلمス腫瘍、Germ cell腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫がある。

使用量は 0.2mg/kg×4～6日間 7～10日間休

0.4mg～0.6mg/kg×3日間 18日間休

文献的にtotal dose でみるとこれらの範囲内になっている。

文 献

- AML 1) Creutzig U. Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in Study AML-BFM-83 as Compared with Study AML-BFM-78, Blood 75 : 1932-1940, 1990.
- ALL 2) Tubergen D G. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic Leukemia and intermediate presenting features : A Childrens Cancer Group Phasse III Trial. J Clin Oncol 11 : 527-537, 1993.
- 3) Schorin M A. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia : results of Dana-Faber cancer institute/Children's hospital acute lymphoblastic leukemia consortium Protocol 85-01, J Clin Oncol 12 : 740-747, 1994.
- 4) Reiter A. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Result and conclusions of the multicenter Trial ALL-BFM-86. Blood 84 : 3122-3133, 1994.
- 神経芽腫 5) Matthay K K. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, And 13-Cis Retionic Acid. N Engl J Med 341 : 1165-1173, 1999.
- ウイلمス腫瘍 5) D' angio G J. Treatment of Wilms tumor results of the third national Wilms' tumor study. Cancer 64 : 349-360, 1989.
- Germ Cell 腫瘍 7) Mann J R. Results of the United Kingdom children's cancer study group's malignant germ cell tumor studies. Cancer 63 : 1657-1667, 1989.
- ユーイング腫瘍 8) Raney R B. Ewing's sarcoma of soft tissues in childhood : A report from the intergroup rhabdomyosarcoma study 1972 to 1991. J Clin Oncol 15 : 574-582, 1997.
- 9) Paulussen M. Ewing's tumors with primary lung metastases : Survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's sarcoma studies patients. J Clin Oncol 16 : 3044-3052, 1998.

- 10) Ferrari S. Ifosfamide and actinomycin-D, added in the induction phase to vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin, Improve histologic response and prognosis in patients with non metastatic Ewing's sarcoma of the extremity. J Chemotherapy 10 : 484-491, 1998.

横紋筋肉腫

- 11) Maurer H M. The intergroup rhabdomyosarcoma study-1 A first report. Cancer 61 : 209-220, 1988.
12) Crist W. The third intergroup rhabdomyosarcoma study. J Clin Oncol 13 : 610-630, 1995.

6. Irinotecan (CPT-11) 適応疾患：神経芽腫，横紋筋肉腫，その他の小児悪性固形腫瘍

グループ別治療研究の有無：小児での第Ⅱ相試験以降の報告はない。

欧米の承認状況：小児ではまだ承認されている国はない。

背景説明：成人においては，非小細胞肺癌，小細胞肺癌，卵巣癌，子宮頸癌，胃癌などに使用が承認されている。欧米では，小児について2つの第Ⅰ相試験が行われ（フランスと米国－POG－）^{1,2)}，本邦では厚生省土田班の第Ⅰ相試験が進行中であり，その中間結果が報告されている³⁾。

必要性およびその根拠

神経芽腫や横紋筋肉腫などに対しては，現在 cyclophosphamide, vincristine, actinomycinD, VP-16, adriamycin, ifosfamide などが first line drugs として使用されるが，進行例や再発例に対する有効な薬剤が少なく予後の改善が見られないのが現状である。CPT-11は camptothecin の抗腫瘍効果の増強と毒性の軽減を目的として本邦で開発された。CPT-11は carboxylesterase による代謝の結果 SN-38 となって強力な topoisomerase I 阻害作用を示す。xenograft による前臨床試験の結果では，CPT-11の毒性や抗腫瘍効果は，スケジュール依存性で横紋筋肉腫，神経芽腫に対する有効性が示唆されている⁴⁾。小児における第Ⅰ相試験の結果では下痢や好中球減少が用量制限毒性と報告され，最大耐量は成人より高いことが予想されている。米国での第Ⅰ相試験の結果では前臨床試験と同様に横紋筋肉腫や神経芽腫に対する抗腫瘍効果が示されている²⁾。本邦における第Ⅰ相試験の結論を確認したのち，早急に第Ⅱ，第Ⅲ相試験を実施して小児への承認を申請することが急務である。

文 献

- 1) Vassal G, Droz F, Frappaz D et al. A phase I trial of irinotecan (CPT-11) in children. ASCO abstract #2171, 1999.
- 2) Furman WL, Stewart CF, Poquette CA et al. Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to a phase I trial in children. J Clin Oncol 17 : 1715-1824, 1999.
- 3) 土田嘉昭，金子道夫，河敬世ほか. 小児科・小児外科領域の悪性腫瘍に対するイリノテカンの抗腫瘍効果の基礎的研究，並びに，第Ⅰ相臨床試験. 日本癌治療学会総会，p219, 1999.
- 4) Vassal G, Pondarre C, Boland I et al. Preclinical development of camptothecin derivatives and clinical trials in pediatric oncology. Biochimie 80 : 271-280, 1998.

厚生科学研究費補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

「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

5. 日本小児アレルギー学会

研究課題 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
（小児医薬品調査研究班代表委員）

岩田 力（東京大学医学部附属病院分院小児科）

昨年度の研究では、日本小児アレルギー学会評議員へのアンケートの結果作成した off label use に関する priority list では気管支喘息発作に対する ℓ 体イソプロテレンールの持続吸入の適応が第1位であり、dl 体イソプロテレンールの持続吸入が第4位、メチルプレドニゾン静注の適応は第6位であったと報告した。次いで、津谷班調査に対する回答として、日本小児アレルギー学会としては気管支喘息発作に対する1体イソプロテレンールの持続吸入と、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウムの静注が取り上げられ、それに対するエビデンス資料の収集が求められた。今年度第1回班会議で、資料の提示をしたが、本報告書ではその順位付けを行い、dl 体イソプロテレンールの持続吸入療法も加え、エビデンスの要約も含めて資料を提出する。

なお、臨床研究は（1）エビデンスに基づく治療ガイドライン（2）systematic review/meta-analysis（3）double-blind randomized controlled trial（DB-RCT）（4）randomized-controlled trial（RCT：ランダム化比較試験）（5）controlled clinical trial（CCT：比較臨床試験）（6）cohort study（7）case-control study（症例対照研究）（8）case series（ケースシリーズ）（9）case report（症例報告）に分けられ、（1）～（5）をグループA、（6）～（9）をグループBとする分類にしたがった。

I 塩酸イソプロテレンール持続吸入療法（1体、dl 体塩酸イソプロテレンール双方を含めたもの）

グループA：（1）エビデンスに基づく治療ガイドライン 1篇

（厳密な意味ではグループAに相当しないと考えられるが、わが国における喘息予防・管理ガイドラインの記載を採用した。）

II 塩酸イソプロテレンール持続吸入療法

A 1体イソプロテレンール（プロタノール[®]）持続吸入に関するエビデンス

グループA：該当文献なし

グループB：（7）case-control study 2篇

（8）case series 3篇

B ℓ 体イソプロテレンール（プロタノール[®]）とdl 体イソプロテレンール（0.5%アスプール[®]）の比較

グループA：（4）randomized controlled trial 1篇

グループB：（7）case-control study 1篇

C dl 体イソプロテレンール（0.5%アスプール[®]）

グループA：該当文献なし

グループB : (7) case-control study	2 篇
(8) case series	2 篇

III コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム (ソル・メドロール®)

海外承認

承認取得国名	取得年月	適応
アメリカ	1959年4月	気管支喘息
カナダ	1964年1月	喘息発作重積状態
ベルギー	1966年12月	気管支喘息
ドイツ	1968年2月	気管支喘息
スイス	1969年10月	気管支喘息
イギリス	1972年1月	気管支喘息
イタリア	1975年2月	気管支喘息

グループA : (1) エビデンスに基づく治療ガイドライン	1 篇
(3) double blind randomized-controlled trial	5 篇
グループB : (7) case-control study	1 篇
(9) case report	1 篇

エビデンス資料 (文献要約と分類)

I 塩酸イソプロテレノールの持続吸入療法

グループA (1) エビデンスに基づく治療ガイドライン

厳密な意味ではグループA (1) に該当しないが、厚生省免疫・アレルギー研究班作成の喘息予防・管理ガイドライン1998 (協和企画通信), 第7章薬物によるコントロール, 7-3小児喘息の管理と治療, I 小児喘息の急性発作に対する対応, C) 大発作に対する治療, 附2 (p. 102) に以下のような記載がある。

「ステップ3が無効な場合, ステップ4にすぐ移行できる体制の下で, イソプロテレノール持続吸入療法を行うことがある。0.5%アスプールR 2~10ml (またはプロタノールL® 20~60ml*) を 500ml の生理食塩水に溶解し, インスピロン, ジャイアント・ネブライザーを用い, 酸素 5~10 l/分でフェイスマスクまたは酸素テント内で持続吸入を行う。本療法中は血圧, 心拍数, 呼吸数などをモニターする必要がある。30分の経過観察で脈拍数が減少した場合, そのまま発作がおさまることが多い。この治療法については, その適応, 方法について, さらに検討する必要がある。」*プロタノールL®は注射用製剤であり, 現在, 吸入の保健適応は認められていない。

II 塩酸イソプロテレノール持続吸入療法

A. 1体イソプロテレノール (プロタノールL®) 持続吸入に関するエビデンス

1. グループ B (7) case-control study

(1) 足立 雄一, 吉住 昭, 五十嵐 隆夫, 高柳 幹, 高野 雅子, 尾上 洋一, 萱原 昌子, 足立 陽子, 松野 正知, 村上 巧啓, 岡田 敏夫.

小児気重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法.

— 発作の重症度による効果の差の検討 (早期実施の試み) —

アレルギー 41 : 654-661, 1992.

要約

気管支喘息重症発作のために, 1体イソプロテレノール (プロタノールL®) の持続吸入療法を受けた男児12名, 女児10名, 延べ32例について, その有効性と安全性について検討した。無効1例と合併症 (無気肺, 気胸および気縦隔) を有した2例を除く19名, 延べ29例について以下の結果を得た。臨床症状の把握には, Wood のスコアと SpO₂ を用いた。持続吸入療法開始前の発作の重症度によって3群に分類された。A群 (ス

コア0～4点, 比較的早期) 9例, B群(5～6点, 前呼吸不全) 17例, C群(8～10点, 呼吸不全) 3例。開始時 SpO₂ はそれぞれ94.8, 91.5, 82%であり, 重症程有意に低値を示した (p<0.05, 0.001)。持続吸入療法によって呼吸困難が消失するまでの時間はそれぞれ0.78, 6.3, 17.2時間であり, 重症程有意に長時間を要した (p<0.05, 0.01)。心拍数は各群とも呼吸困難が改善するにつれ低下した。効果により著効群20例と効果不十分群9例に分かれた。後者の方がスコアは有意に高く, SpO₂ は有意に低値であり (p<0.01, 0.001), 低年齢者を多く含んでいた。以上より, 本療法は呼吸不全にいたる前の段階で実施した方がより効果的である一方, 高スコア者, SpO₂ 低値, 低年齢児などに効果が不十分な場合があり, より注意深い管理が必要であると考えられた。

補足: β 体イソプロテレンール使用量, 幼児2～4mg, 学童4～8mg, 中学生以上8～10mgを生理食塩水500mlに混和する。

- (2) 足立 雄一, 吉住 昭, 五十嵐 隆夫, 高柳 幹, 高野 雅子, 尾上 洋一, 萱原 昌子, 足立陽子, 松野 正知, 村上 巧啓, 岡田 敏夫. 小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレンール持続吸入療法 第2報. 年少児と年長児における差の検討. アレルギー 41: 1584-1590, 1992.

要約

気管支喘息重症発作に対する β 体イソプロテレンール(プロタノールL[®])持続吸入療法の効果を6歳以下(A)と7歳以上(B群)の2群に分けて検討した。対象は男児17名, 女児14名延べ42例, A群20例全例とB群22例中21例は本療法により軽快した。開始時のWoodのスコアは有意にA群で高値であり, SpO₂値は有意にA群で低値であった。スコア5～6点の22例に限ってみると, SpO₂値や点滴開始から持続吸入療法開始までに要した時間には有意差を認めず, 発作からアミノフィリン点滴開始までの日数はA群で有意に長時間を要した。スコアが0点になるまでに要した時間はA群が有意に長時間であり, 著効者の占める割合もA群において有意に低かった。イソプロテレンール投与量はA群で有意に多かった。以上より, 本療法はその効果に年齢による差が若干あるものの年少児においても十分に安全かつ有効な治療法であると考えられた。年少児ではSpO₂値を参考としてより早期に, より大量の吸入を開始することによってさらに効果があがるものと思われた。

補足: β 体イソプロテレンール使用量, 幼児2～4mg, 学童4～8mg, 中学生以上8～10mgを生理食塩水500mlに混和する。

2. グループ B (8) case series

- (1) 乾 宏行, 小幡 俊彦, 植草 忠, 岸田 勝, 渡辺 一彦, 飯倉 洋治, 他. 小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレンール療法. 日本小児アレルギー学会誌 2: 28-35, 1988.

要約

小児気管支喘息発作に対する治療法として, 持続吸入94例, 持続点滴24例, 計118例のイソプロテレンール療法につき検討した。持続吸入では経時的に呼吸困難の軽減が認められる一方, 心拍数は全例で減少傾向を認め, 副作用は1例も認められなかった。喘息発作重積状態に対して, ステロイド剤投与の前に試みる価値のある有効かつ安全な方法と思われる。持続点滴はより重症な発作が対象となるが, 呼吸不全状態に対する気管内挿管に代用する方法として有効な方法である。しかし持続吸入にくらべ多くの機材と人手を必要とし, また気管内挿管, 人工換気に移行できる体制を整えておく必要がある。

補足: β -イソプロテレンール使用の紹介をした初めての論文, インスピロンジャイアントネブライザーを使用。0.5～0.7 μ g/kg/min程度の薬用量。

- (2) 笹本 明義, 斉藤 誠一, 松本 広伸, 内山 宏幸, 岸田 勝, 小屋 二六, 鈴木 五男, 青木 継稔, 小浜 達郎, 飯倉 洋治. 気管支喘息重積発作に対する低濃度イソプロテレンール持続吸入療法の効果. 日本小児アレルギー学会誌 6: 20-26, 1992.

要約

塩酸 l-isoproterenol は、交感神経のβ-受容体に作用する強力な気管支拡張剤である。その isoproterenol 持続吸入療法は1979年より実施され、その効果は広く認められているが、吸入濃度が施設により異なっている。著者らは今回より低濃度の isoproterenol を使用し持続吸入療法を実施した（吸入濃度7.5～12.5μg/kg/hr）。結果は①14名中9名、64.3%に著明な臨床症状の改善が認められ、副反応の出現した2名も中止後すみやかに消失した。②心拍数・呼吸数・PaCO₂・pHともに吸入後1時間の改善率が最も顕著であった。③吸入1時間後にて、呼吸不全および呼吸不全に移行する状態からの回避が11名中8名（72.7%）に可能であった。④ isoproterenol 持続吸入濃度7.5-12.5μg/kg/hrの範囲では改善度に差を認めなかった。以上より低濃度 isoproterenol 吸入療法は有効な治療法であり、比較的早い時期にこの効果を判定できると思われた。

補足：7.5-12.5μg/kg/hrは0.125-0.21μg/kg/min。インスピロンではなく酸素テント内でアトム社製ソニックネブライザーを使用。

- (3) 橋本 光司, 飯倉 洋治, 小屋 二六, 内山 利満, 正木 拓朗, 赤沢 晃, 古川 漸, 西牟田敏之, 阿部 時也. 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 60:1050-1062, 1997.

要約

小児気管支喘息重積発作の患児85例にℓ-イソプロテレンール（プロタノール[®]）を生理食塩液に混和し、酸素を併用し持続吸入療法を行った。吸入開始後1時間より心拍数および呼吸数の減少、ならびに陥没呼吸、鼻翼呼吸及び起座呼吸等の臨床症状の有意な改善が見られた。本療法は小児気管支喘息重積発作に対し、簡便かつ速効性で副作用もほとんどなく、極めて有用な治療法であることが確認された。

補足：薬用量 0.16～0.66μg/kg/min程度（平均約0.33μg/kg/min）

B ℓ体イソプロテレンール（プロタノール[®]）とdl体イソプロテレンール（0.5%アスプール[®]）の比較

1. グループA（4）randomized controlled trial

- (1) 大澤 正彦, 小田嶋 博, 津田 恵次郎, 梅野 英輔, 西間 三馨. 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. 日本小児アレルギー学会誌 11:81-85, 1997.

要約

イソプロテレンール持続吸入療法の使用薬剤として使われている2種のイソプロテレンール（ℓ体イソプロテレンールとdl体イソプロテレンール）の臨床的有効性を検討するために、有効成分であるℓ体イソプロテレンールの量を同一にした条件下で、気管支拡張作用と心拍数増加作用について比較検討を行った。気管支拡張作用については、気管支喘息発作30例を無作為に2群に分け、ℓ体イソプロテレンールまたはdl体イソプロテレンールを吸入させ、吸入前後の肺機能を測定した。ℓ体イソプロテレンール吸入群は、%FEV_{1.0}が、平均37.2%から54.3%に有意に増加。dl体イソプロテレンール吸入群は、平均37.5%から60.8%に有意に増加した。増加の割合は、両群間に差はなかった。心拍数増加作用については、健常成人13名に対して、ℓ体イソプロテレンール、dl体イソプロテレンールおよび生理食塩水の3種を、個別に吸入させ、心拍数の変化を観察した。ℓ体イソプロテレンールとdl体イソプロテレンールは生理食塩水に対し、吸入1分後より吸入終了3分後までの増加の程度は有意に大きかったが、ℓ体イソプロテレンールとdl体イソプロテレンールの間には有意差はなかった。以上よりℓ体イソプロテレンールの量と同じ場合、ℓ体イソプロテレンールのみの吸入でもdl体イソプロテレンールの吸入でも、気管支拡張作用や心拍数増加作用に大きな差はなく、持続吸入療法には、どちらを用いても差はないと考えられた。

補足：持続吸入どうしの比較ではないが、少なくとも効果と副作用はℓ体イソプロテレンールとdl体イソプロテレンールとの間には差はなかろう。一方でコストを比較するとdl体イソプロテレンールの方が安い。

2. グループ B（7）case control study

- (1) 関根 邦夫, 青柳 正彦, 西牟田敏之. 小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレンール持続吸入療法. 喘息 11:67-72, 1998.

要約

国立療養所S病院小児科において1体イソプロテレンールを用いた持続吸入療法症例数は1990以降増加傾向にあり、それに伴い本法を用いる時期も以前に比較してより軽症発作の時から開始するようになってきている。症例数は100人で、1～6歳が40人(第1群)、7～15歳が38人(第2群)、16～21歳が22人(第3群)で、投与量(吸入濃度)は第1群が平均17.8 μ g/kg/hr、第2群は平均13.9 μ g/kg/hr、第3群は平均9.0 μ g/kg/hrであった。持続時間の平均はそれぞれの群で、39.1、37.6、35.5時間であった。発作強度を示すwoodのクリニカルスコアが2点になるまでに要する時間が1時間以内のものを著効とするとそれぞれ、60.0%、66.0%、54.5%と群間に差はなく有効であった。

一方、dl体イソプロテレンールによる少量持続吸入療法も行いその効果を見た。インスピロンネブライザーを用い、 ℓ 体イソプロテレンールに換算して、0.42～0.83 μ g/kg/minの量(通常の ℓ 体イソプロテレンールを用いる吸入法の約2倍量)で持続吸入を年少児21例に行った。心拍数も吸入開始とともに減少し、臨床効果も ℓ 体イソプロテレンールを用いた時とほぼ同様であった。従って、dl体イソプロテレンールによる少量持続吸入は1体イソプロテレンールによる持続吸入療法と同様に使用可能と考えられ、更に適切な投与量を検討していく必要がある。

補足：この施設に於いては1990年以降1体イソプロテレンール持続吸入療法はほぼ確立した方法として用いられている。

C dl体イソプロテレンール

1. グループB(7) case-control study

- (1) 大澤 正彦, 小田嶋 博, 津田 恵次郎, 梅野 英輔, 西間 三馨. イソプロテレンール持続吸入療法についての検討 第1報 高濃度短時間吸入と低濃度長時間吸入の比較. 日本小児アレルギー学会誌 10: 454-461, 1996.

要約

9名の気管支喘息児に対し、急性発作時に、dl体 isoproterenol を、同一用量、同一器具で高濃度短時間で吸入した場合と、低濃度長時間で吸入した場合における、肺機能と心拍数の変化を比較した。短時間で投与した場合、肺機能値は、吸入後すばやく改善したが、吸入後60分では、吸入前値まで戻っていた。一方、長時間吸入させた場合は、時間とともに漸増を示した。両吸入方法における %FEV1.0 を比較すると、長時間吸入は、吸入30分の時点では、短時間吸入の吸入終了5分後に対し劣っていたが、吸入60分の時点では差はなかった。心拍数は、短時間吸入では、吸入終了時に増加を示したが、長時間吸入では、吸入中変化はなかった。このことより、低濃度の持続吸入は、間歇吸入に対し、速効性では劣るが、間歇期の肺機能の悪化がなく、その効果が維持できるという長所が考えられた。しかし、通常の短時間の吸入で、気管支拡張効果がほとんど見られない場合、低濃度持続吸入は、肺機能を早期に大きく改善し難いと考えられた。

補足：dl体イソプロテレンールを用い1.5～2.0mgを6分間で吸入する場合と60分間で吸入する場合とを比較。短時間、長時間の cross over 法。

- (2) 高増 哲也, 栗原 和幸, 五藤 和子, 猪又 直子. 小児気管支喘息発作に対する 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 ー大量療法との比較アレルギー 47: 573-581, 1998.

要約

小児気管支喘息の重積発作に対する dl 体イソプロテレンールの少量持続吸入療法の効果と副作用を検討し、大量療法と比較した。生理的食塩水500mlに加える dl 体イソプロテレンール0.5%液の量が10ml以下であった23例を検討対象とした。吸入持続時間は26.3 \pm 12.5時間であった。Wood のクリニカルスコアは7.3 \pm 1.2から2.8 \pm 1.5となり、23例中22例で著明に改善した。心拍数(/分)は開始時142 \pm 22から1時間は145 \pm 22、2時間は137 \pm 23、3時間は134 \pm 23、終了時103 \pm 13で、持続吸入によって心拍数は上昇せず、むしろ時間経過とともに低下した。血清中 GOT, LDH, CPK, カリウムはいずれも低下傾向が見られた。2例で嘔気がみられたが、持続吸入前に既に嘔吐しており、1例で四肢の振戦がみられたが自然消失した。dl 体イソプロテレ

ノールの少量持続吸入療法は小児気管支喘息重積発作に対する治療法として普及することを期待する。

補足：Wood のクリニカルスコアは 7.3 ± 1.2 。年齢 5.6 ± 3.2 歳。生食500ml中のdl体イソプロテノール量は4ml以下が2例，5mlが4例，10mlが15例，5mlで開始し効果が不十分で10mlに増量した例が2例。噴霧量は呼吸状態を観察しながら調節。

2. グループB (8) case series

- (1) 岡野 里香, 小野 厚, 高本 聡, 古本 浩美, 河口 美典, 藤井 肇. 小児気管支喘息重積発作に対するイソプロテノール持続吸入療法の臨床効果. 小児科臨床 49: 1811-1814, 1996.

要約

最近増加しつつある乳幼児気管支喘息は、時に急速に重積発作となることがあり、また治療に抵抗性を示す場合もあり、適切な治療が必要である。我々は1993年10月より1995年6月までに乳幼児気管支喘息重積発作に対し、22例のべ32回イソプロテノール持続吸入療法を施行し、良好な結果を得た。32回中30回有効、1回無効、1回悪化であった。副作用は特に認められなかった。今後乳幼児気管支喘息重積発作に対し、早期より試みられる治療法と考えられた。

補足：dl体イソプロテノール（アスプール®）使用。5歳以下（10ヶ月～4歳6ヶ月）の乳幼児。
アスプール3～4ml/500ml saline。

- (2) 高増 哲也, 柳川 進, 栗原 和幸. 小児気管支喘息発作に対するdl体イソプロテノール持続吸入療法. I アスプール®大量持続吸入療法. アレルギー 47: 504-510, 1998.

要約

小児気管支喘息の重積発作に対するdl体イソプロテノール大量持続吸入療法の効果と副作用を検討した。生理的食塩水500mlにdl体イソプロテノール0.5%液 50mlを加えて超音波ネブライザーで吸入した34例を検討対象とした。吸入持続時間は 25.5 ± 16.0 時間であった。Wood のクリニカルスコアは 7.7 ± 0.8 から 2.9 ± 1.3 と低下し、34例中32例で著明に改善した。心拍数（/分）は開始時 156 ± 25 から1時間は 180 ± 20 、2時間は 175 ± 22 、3時間は 171 ± 23 、終了時 122 ± 75 で、開始後3時間までは開始時より有意に上昇していた。血清中GOT, LDH, CPK, カリウムはいずれも上昇傾向が見られた。吸入後のCPK-MB分画は13例中2例で異常高値を示した。11例（32%）で嘔気、嘔吐、2例で心室性期外収縮、1例で心筋梗塞が見られ、1例で心不全が疑われ、イソプロテノールの副作用の可能性も考えられた。dl体イソプロテノールの大量持続吸入療法は有効であるが、安全性に問題があり、本来の適応である呼吸不全、あるいは呼吸不全が切迫した状態以外への応用には慎重でなければならない。

補足：Woodのクリニカルスコアは 7.7 ± 0.8 と比較的重症のものが対象である。年齢は 5.7 ± 4.2 歳。アスプール®液0.5% 50mlを生理食塩水500mlに加え超音波ネブライザーで酸素テント内に噴霧。噴霧量は、開始直後に心拍数が180～200/minになるよう設定。

III メチルプレドニゾン（ソル・メドロール）

海外承認

承認取得国名	取得年月	適応
アメリカ	1959年4月	気管支喘息
カナダ	1964年1月	喘息発作重積状態
ベルギー	1966年12月	気管支喘息
ドイツ	1968年2月	気管支喘息
スイス	1969年10月	気管支喘息
イギリス	1972年1月	気管支喘息
イタリア	1975年2月	気管支喘息

1. グループ A (1) エビデンスに基づく治療ガイドライン

Highlights of the Expert Panel Report 2
Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma
National Institute of Health
National Heart, Lung, and Blood Institute

p. 45 Figure 3-10 Dosage of drugs for asthma exacerbations in emergency medical care of hospital corticosteroids として prednisone, methylprednisolone, prednisolone の3者がひとからげで、小児は 1mg/kg every 6 hours for 48 hours then 1-2 mg/kg/day (maximum = 60mg/day) in 2 divided doses until PEF 70% of predicted or personal best

外来では "burst" use として 40-60mg in single or 2 divided doses for adults (children 1-2mg/kg/day, maximum 60mg/day) for 3-10days

ステロイドは経口でも静注でも効果に差はない。

2. グループ A (3) double blind randomized-controlled trial

- (1) Harfi H, Hanissian A S, Crawford L V. Treatment of status asthmatics in children with high doses and conventional doses of methylprednisolone. *Pediatrics* 61 : 829-831, 1978.

要約

6歳から17歳の気管支喘息重積発作を示した小児21人。ソル・メドロール 30mg/sqm を6時間毎に投与した通常量群と 300mg/sqm を6時間毎投与した高用量群の効果を比較した。両群に有意の差はなかった

- (2) Gail G. Shapiro, et al. Double-blind evaluation of methylprednisolone versus placebo for acute asthma episodes. *Pediatrics* 71 ; 510-514, 1983.

要約

気管支喘息急性発作を来した28例の小児。placebo は15名、methylprednisolone は13名が内服を8日間。内服7日目の比較でmethylprednisolone 群は FEF_{25-75%} がコントロール群に比較して有意の改善を示した。

- (3) Marnett PLJ, et al. Intravenous versus oral corticosteroids in the management of acute asthma in children. *Ann Emergency Med* 29 : 212-217, 1997.

要約

中から大発作を呈した18ヶ月～18歳の小児48例。2mg/kg のメチルプレドニゾロンを内服もしくは静注で、入院率に変化がないかを見た。結果として両群に入院率では差はなかった。

- (4) Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: A controlled clinical trial. *Pediatrics* 86 : 350-356, 1990.

要約

乳幼児の気管支喘息発作に対し、コルチコステロイドとβ刺激薬の早期使用の効果を評価した。サルブタモールの吸入に加えて、メチルプレドニゾロン 4mg/kg の筋注もしくはプラセボとして生理食塩水の筋注を行った。対象は7ヶ月から54ヶ月の乳幼児74例。治療開始から3時間の時点で入院の適応を判断し実薬群とプラセボ群を比較した。メチルプレドニゾロン群の方が有意に入院率は低かった。また、実薬群の中で、24ヶ月未満とそれ以上の群を比較すると月齢の小さな方が有意に入院率は低く効果的であった。

- (5) Younger R E, Gerber P S, Herrod H G, Cohen R M, Crawford L V. Intravenous methylprednisolone efficacy in status asthmaticus of childhood. *Pediatrics* 80 : 225-230, 1987.

要約

6歳から16歳の小児45例。気管支喘息重積発作にて入院し、β刺激薬の4時間毎の吸入、アミノフィリンの持続点滴の治療を受けた上に、無作為二重盲検にてメチルプレドニゾロン (MP) の静注 (22例) もしくはプラセボ (P) (23例) の静注を受けた。実薬の量は初期量として 2mg/kg 以後6時間毎に 1mg/kg の静注

を点滴療法を受けている間反復使用した。メチルプレドニゾン使用群はプラセボ群に比較してクリニカルスコアの改善と、呼吸機能 (FEF25-75) を検討できた28例 (MP15:P13) ではMP群の改善は有意に大きかった。

3. グループB (7) case-control study

- (1) 三好 麻里, 櫻井 隆, 児玉 荘一. 小児の気管支喘息喘息発作入院患者に対するテオフィリン製剤投与方法に関する臨床的検討. アレルギー 47: 1252-1257, 1998.

要約

小児の気管支喘息発作に対するテオフィリンの効果 (投与方法) を検討した。アミノフィリン急速静注をし、十分な持続静注を行った群と、急速静注をせず減量した持続静注を行った群とでは、メチルプレドニゾン投与患者の割り合い、総投与量、経時的なクリニカルスコアの改善度において有意差を認めなかった。メチルプレドニゾン静注を行った場合の投与量は重症度にあわせ1~4mg/kgを用い、必要に応じて4~6時間後に再投与した。

4. グループ B (9) case report

- (1) 今村 俊彦, 伊集院 育子, 伊藤 陽里, 高梨 万美, 田中 朋子, 吉田 麻希, 四方 卓磨, 森本 哲, 小西 清三郎. イソフルレン吸入療法にもかかわらず救命し得なかった喘息重積発作の1例. 小児科診療 60 (3): 482-486, 1997.

要約

11歳女児。気管支喘息発作重積状態にて入院後ただちにテオフィリン持続点滴、メチルプレドニゾン4mg/kgの静注、サルブタモールのネブライザー吸入を開始したが症状改善せず、イソプロテレノールの持続吸入、さらには持続点滴を行ったが改善せず、メチルプレドニゾン12mg/kg/dayイソプロテレノールの持続点滴を併用しながらイソフルレン吸入療法を導入した。結果的に効果がなく永眠した。

厚生科学研究費補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

「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

6. 日本先天代謝異常学会

研究課題 先天代謝異常症および関連領域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

（小児医薬品調査研究班代表委員）

青木継稔（東邦大学医学部第2小児科）

（研究協力者） 吉田一郎（久留米大学医学部小児科）

研究要旨 先天代謝異常症およびその関連領域における適応外使用医薬品について、日本先天代謝異常学会の理事および評議員を対象にアンケート調査を実施した。治療に不可欠であり薬価収載されていない医薬品等11種類、新たに適応拡大を希望される医薬品11種類、医薬品として至急に市販が望ましいもの14種類、欧米では市販され国内では入手できない医薬品9種類、長期投与希望医薬品8種類などがリストアップされた。これらの医薬品の適正使用の問題点把握及び対策に関する検討を行った。

研究目的

先天代謝異常症あるいは遺伝性代謝異常症に含まれる疾患は、数千種類に及ぶが多くは治療が困難なものばかりであり、いずれも発症頻度が出生約1万人～数十万人に1人と極めて低い。一部の疾患は、医薬品の適正な使用によって治療されたり、発症が予防されたりすることが可能である。また、ある疾患では、根治療法ではないが延命効果や症状の軽減に役立つ医薬品がある。しかし、これらの医薬品はいずれも稀用医薬品であり、生産性や収益性に欠けるものが圧倒的に多いために、わが国において薬価収載されることはほとんどない。また、製薬メーカーは採算性のない医薬品の開発や市販を望まないため、治療者の努力や負担によるところが多い。これらの矛盾を検討して、病める患児（者）のために、医薬品の適正使用を図る必要がある。

今回は、先天代謝異常症・遺伝性代謝異常症に含まれる疾患における適応外使用医薬品に関する日本先天代謝異常学会会員調査を実施した。

研究方法

日本先天代謝異常学会の理事および評議員に対し、アンケート調査を実施した。アンケート用紙については省略するが、回収率は約64%であった。アンケート調査項目について集計した成績は、以下に示す。

研究結果

1. 患者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、わが国において薬価収載・保険適用されていない医薬品。

医薬品名	適応疾患名	投与経路
(1) シトルリン	リジン不耐症	経口
(2) アルギニン	アルギニノコハク酸尿症	経口

(3) 安息香酸ナトリウム	高アンモニア血症	経口・静注
(4) フェニル酪酸ナトリウム	高アンモニア血症	経口
(5) システアミン	シスチン蓄積症	経口
(6) ベタイン	ホモシスチン尿症	経口
(7) ジクロロ酢酸ナトリウム	高乳酸血症	経口・静注
(8) ジアゾキサイド	高インスリン血症	経口
(9) テトラチオモリブデート (TTM)	Wilson病	経口・静注
(10) ハイドロキシコバラミン	メチルマロン酸血症	筋注
(11) ロレンゾ油	副腎白質ジストロフィー	経口
(12) NTBC	チロジン血症 I 型	経口
(13) メラトニン	睡眠障害	経口
(14) 多くの先天代謝及び代謝異常用ミルク	それぞれの適応疾患	経口

2. 現在、わが国において薬価収載・保険採用されている医薬品であるが適応がないために、新たに適応拡大を希望される医薬品。

医薬品名	適応拡大を希望される疾患名
(1) ビタミンB ₁ 製剤	ミトコンドリア異常症
(2) 経口L-カルニチン	脂肪酸代謝異常症一般
(3) 塩酸レボカルニチン	有機酸代謝異常症、薬剤による低カルニチン血症、高アンモニア血症、ミトコンドリア脳筋症など
(4) ビタミンB ₁ , B ₂ , B ₆ , B ₁₂ , ビオチン	各種依存症、反応症
(5) ジアゼパム	新生児・乳幼児・小児の痙攣性疾患
(6) Co. Q	ミトコンドリア脳筋症
(7) アミュー顆粒	尿素サイクル異常症の蛋白制限に伴う必須アミノ酸欠乏に対して
(8) L-アルギニン注 (塩酸アルギニン注)	尿素サイクル異常症 (アルギニン血症を除く尿素サイクル異常症)
(9) ペースン	糖原病 I 型
(10) AREDIA (bisphosphonate)	骨形成不全症
(11) カルバマゼピン	Fabry病の鎮痛

3. 現在は、試薬あるいは院内製剤として処方されているが、医薬品として至急に市販が望ましいもの。

医薬品名	適応疾患名
(1) ジクロロ酢酸ナトリウム	ミトコンドリア異常症
(2) ヒスチジン銅注	Menkes病
(3) 安息香酸ナトリウム	尿素サイクル異常症
(4) 経口アルギニン	尿素サイクル異常症
(5) 経口リン製剤	低リン血症性ビタミンD抵抗性くる病
(6) 経口亜鉛剤	ウイルソン病、亜鉛欠乏症
(7) ベタイン	ホモシスチン尿症
(8) コハク酸二ナトリウム	ミトコンドリア異常症
(9) フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症

(10) L-シスチン経口	ホモシスチン尿症
(11) L-シトルリン内服	リジン不耐症
(12) グリシン	イソ吉草酸尿症
(13) 5-ハイドロキシトリプトファン	BH4 欠乏症
(14) DMSO・ジメチルスルホキシド	Niemann-Pick 病

4. 現在、欧米などでは市販されているが、国内では入手できない医薬品。

医薬品名	適応疾患名	剤形
(1) 静注用Lカルニチン	脂肪酸代謝障害	静注
(2) 静注用安息香酸ナトリウム ・フェニル酢酸	尿素サイクル異常症	静注
(3) 経口用安息香酸ナトリウム ・フェニル酢酸	尿素サイクル異常症	経口
(4) ロレンゾ油	副腎白質ジストロフィー	経口
(5) Cystagon (システアミン)	シスチン蓄積症	経口
(6) Buphenyl (フェニル酪酸Na)	尿素サイクル異常症	経口
(7) ロバスタチン・シンバスタチン	副腎白質ジストロフィー	経口
(8) ジアゾキサイド	高インスリン血症	経口
(9) 必須アミノ酸粉末	高アンモニア血症・ 有機酸代謝異常症	経口

5. その他、上記以外で検討を必要とする医薬品。

医薬品名	適応疾患名
(1) 特定のアミノ酸を除去した中心 静脈栄養用アミノ酸輸液製剤	メープルシロップ尿症や有機酸代謝異常症
(2) ロバスタチン・シンバスタチン	副腎白質ジストロフィー症
(3) 治療用食品（低タンパク食品など）	例えばフェニルケトン尿症における数多くの低蛋白食品
(4) 負荷試験用として	
①フェニルアラニン	フェニルケトン尿症
②シスチン	シスチン尿症
③フラクトース	糖原病

6. 現在市販され、薬価収載・保険適応があり使用されているが、30日あるいはそれ以上の長期投与の処方が望まれる医薬品。

医薬品名	適応疾患名
(1) D-ペニシラミン	Wilson 病
(2) 塩酸トリエンチン	Wilson 病
(3) 糖原病用ミルク	GSD-D, GSD-N 糖原病
(4) ウラリット	ミスチン尿症, 尿細管アシドーシス高尿酸血症
(5) 塩酸レボカルニチン	プロピオン酸血症, メチルマロン酸血症など有機酸代謝異常症
(6) カルビドーバ	BH4 欠乏による高フェニルアラニン血症
(7) 各種ビタミン	各依存症

- B₁, B₂, B₆, B₁₂, ビオチン
(8) 経口L-カルニチン 有機酸代謝異常症

7. その他の意見

- (1) 各種負荷試験のための薬品についてもご検討下さいませんか。

考 察

1. 患者の治療に不可欠であり、わが国において薬価収載が必要な医薬品

高アンモニア血症に対して、アルギニン、安息香酸ナトリウム、高乳酸血症のジクロロ酢酸ナトリウム、多くの先天代謝及び代謝異常用ミルク、低血糖（高インスリン血）症のジアゾキサイド、各種疾患の睡眠障害へのメラトニンなどは是非必要なものであろう。

2. 新たに適応拡大が希望される医薬品

ビタミン各種依存症・反応症に対するビタミンB₁, B₂, B₆, B₁₂, ビオチンなど、小児痙攣性疾患へのジアゼパム、カルニチン欠乏性疾患へのカルニチン、ウィルソン病への塩酸トリエンチン（現状はD-ペニシラミン不耐患者のみに適応）などが至急考慮すべき医薬品と考える。

3. 医薬品として至急市販が望ましいもの

ジクロロ酢酸ナトリウム、ヒスチジン銅注射液、安息香酸ナトリウム、経口アルギニン、経口リン製剤、経口亜鉛製剤、ベタイン、などは至急の対応が必要であらう。

4. その他の医薬品

鑑別診断用の各種負荷試験に使用する医薬品として、フェニルアラニン（フェニルケトン尿症）、シスチン（シスチン尿症）、フラクトース（糖原病）などの保険適応を考慮すべき医薬品あるいは検査試薬としての要望が強い。

5. 現在市販され、薬価、収載されているが、30日あるいはそれ以上の長期投与の処方が望まれる医薬品

ウィルソン病治療薬であるD-ペニシラミンや塩酸トリエンチンは、銅キレート薬であり本症患者において生涯服用しなければならない。学校生活や就職した場合、2週間毎に通院することは不可能である。したがって、30～90日の長期投与の認可が必要である。阪神・淡路大震災において薬物が入手できず症状悪化した例が経験されている。結果の欄に記入されていないが、ジアゼパム（経口）も30日以上長期投与が必要な医薬品であらう。

6. 稀用医薬品が開発されない問題点および対策

各製薬メーカーは、採算性・収益性のない医薬品を開発したり市販することはない。わが国の患者頻度が、10数名であったり、数百名であるような稀な患者への医薬品は、政府の出資する第三セクターと製薬メーカーの共同にて開発し市販する必要がある。各製薬メーカーに声をかけても無理であり、政府の援助があり各製薬メーカーに対してその医薬品の非採算性を解決するようなことを考えることが肝要であらう。

厚生科学研究費補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

「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

7. 日本小児腎臓病学会

研究課題 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

（小児医薬品調査研究班代表委員） 村上睦美（日本医科大学附属千葉北総病院 小児科）

1. 適応拡大

1) Mizoribine（商品名：ブレディニン，旭化成）

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
薬効，薬理学的機序は昨年度報告書参照。

2) Ciclosporin（商品名：サンディミュン，ノバルティスファーマ株式会社）

Alport 症候群への適応拡大

近年，治療が困難であるとされていた Alport 症候群への同薬剤の投薬が有効なことが欧米で報告され，わが国でも現在いくつかの施設で治験中であり，適応の拡大が望まれる。

文献：Callis L, Vila A, Nieto J, Fortuny G. Effect of cyclosporin A on proteinuria in patients with Alport's syndrome. *Pediatr Nephrol* 6 : 140-144,1992.

Callis L, Vila A, Carrera M, Nieto J. Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome. *Kidney Int* 55 : 1051-1056,1999.

3) Tacrolimus（商品名：プログラフ，藤沢薬品）

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。

現在，難治性ループス腎炎患者（16～65歳）を対象とした第Ⅱ相臨床試験を実施中である。しかし，小児を対象とした治験，及びステロイド抵抗性ネフローゼ症候群，頻回再発型ネフローゼ症候群に対する治験は行われていない。今後，大規模な治験が行われることを期待するが，本薬剤の適応拡大について，発売元の藤沢薬品は考慮していないとのことであった。

薬効，薬理学的機序は昨年度報告書参照。

2. 新薬

Ciclosporin MEPC（商品名：ネオーラル，ノバルティスファーマ株式会社）

水に触れるとマイクロエマルジョンを形成する薬剤で，シクロスポリンの消化管からの吸収に対する胆汁分泌や食事の影響を減少し，吸収のばらつきを小さくする。

本年4月に保健薬価が収載される予定である。