

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

## 8. 日本小児内分泌学会

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）

田中敏章（国立小児病院小児医療研究センター）

1 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おもわれる医薬品）

### 1. diazoxide :

適応疾患：高インスリン血症による低血糖症

欧米の承認状況：アメリカで承認されている。

背景説明：国内では、臨床治験が行われず、大阪市立大学医学部の一色 玄小児科教授の個人輸入の形で全国的に供給されている。

必要性およびその根拠：

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おり、成人まで投与している患者もいる。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。

なお、海外ではアメリカ・フランス・ドイツを含む13ヶ国ですでに承認されている。

経過：審査管理課からの示唆で、日本小児内分泌学会理事会にて、健康政策局研究開発振興課長宛の要望書を作成し提出した。

### 文献 1. 低血糖に対する diazoxide の有効性

1) Ventura A, Canciani M, Tamaro P. Efficacy of diazoxide in preventing hypoglycemia in a child affected by hypopituitary dwarfism. Acta Paediatr Scand 72 : 309-311, 1983.

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。

2) 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. Diazoxide が著効を示した乳児特発性低血糖症の1例. ホルモンと臨床 31 suppl : 181-184, 1983.

ロイシン過敏性高インスリン血症による低血糖症の11ヶ月乳児に対し、Diazoxide 30 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。

3) Hochberg Z, Spindel A, Guttman H, Colin AA. Leucine-induced hypoglycemia in a family : effect of diphenylhydantoin, oxprenolol, and diazoxide. Horm Res 20 : 218-223, 1984.

ロイシン感受性低血糖症の母親と2人の子どもに対し、diphenylhydantoin, oxprenolol および diazoxide の反応性を検討したが、diazoxide だけが効果を示した。

4) Grant DB, Dunger DB, Burns EC. Long-term treatment with diazoxide in childhood hyperinsulinism. Acta Endocrinol Suppl

(Copenh) 279:340-5, 1986.

生後28ヶ月の時に発症した高インスリン血症による低血糖症にたいし diazoxide (50 mg/kg/day) 治療を2~13年続けた。2例は5歳と10歳のときに膵臓の垂全摘が必要であった。2例(3.5歳、9歳)は diazoxide 治療を継続中で、7例は25~14歳の間に diazoxide が中止できた。

- 5) Wuthrich C, Schubiger G, Zuppinger K. Persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia in two siblings successfully treated with diazoxide. *Helv Paediatr Acta* 41:455-459, 1986.

2例の新生児高インスリン血症による低血糖症にたいし diazoxide (10 mg/kg) を投与し、副作用なくそれぞれ8年間、1年間低血糖をコントロールできた。膵臓の摘出術は不必要だった。

- 6) Palatnick W, Meatherall RC, Tenenbein M. Clinical spectrum of sulfonylurea overdose and experience with diazoxide therapy. *Arch Intern Med* 151:1859-1862, 1991.

1歳から78歳までの37名の糖尿病患者に、40回の sulfonylurea の過量による低血糖に対し、グルコースの投与した31例の内21例は血糖の反応が不十分で、再度低血糖をおこした。6名に diazoxide の静注を行ったところ、低血糖はすぐに改善した。

- 7) Horev Z, Ipp M, Levey P, Daneman D. Familial hyperinsulinism: successful conservative management. *J Pediatr* 119:717-720, 1991.

1家族の13名の子ども内、4名が高インスリン血症による低血糖症を発症した。1名は、膵臓の垂全摘が必要であったが、3名は diazoxide の経口投与によって長期に血糖のコントロールが可能であった。

- 8) Leibowitz G, Glaser B, Higazi AA, Salameh M, Cerasi E, Landau H. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission: high incidence of diabetes mellitus and persistent beta-cell dysfunction at long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 80:386-392, 1995.

14名の持続性新生児高インスリン血症性低血糖症に対し、8名は早期に膵臓の垂全摘をおこない6名は diazoxide または octreotide で治療された。膵臓の垂全摘をうけた内の6名は、思春期に糖尿病を発症したが、内科的に治療されたものは糖尿病にならなかった。

- 9) 第28回日本小児内分泌学会抄録(1996)

高インスリン血症にもとづく乳児期発症の低血糖症に対する Diazoxide 10年以上の長期投与例についての検討  
石川憲夫, 石川美香, 北中幸子, 田苗綾子, 日比逸郎

ロイシン過敏性低血糖症2例, Nesidioblastosis 1例, ロイシン非過敏性低血糖症3例に対し, Diazoxide 4.3.5 mg/kg/day を10年以上(106.7年)投与した。

多毛・浮腫は投与開始初期のみであった。一過性かつ軽症で長期投与中新・再出現例はなかった。血液生化学・尿検査に異常はなかった。前治療は ACTH/steroid 併用5例, 膵垂全摘3例だった。Diazoxide で2例は低血糖のコントロールは良好であったが, 他の例は数回の低血糖発作を起こしている。治療開始が遅れた3例は, 精神発達遅滞をきたした。1例は投与中止が可能であった。

- 10) Kane C, Lindley KJ, Johnson PR, James RF, Milla PJ, Aynsley-Green A, Dunne MJ. Therapy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Understanding the responsiveness of beta cells to diazoxide and somatostatin. *J Clin Invest* 1; 100:1888-1893, 1997.

7名のATP感受性Kチャンネルの遺伝子異常による持続性新生児高インスリン血症性低血糖症に対し, diazoxide (β細胞のATP感受性Kチャンネルアゴニスト) と octreotide の効果を検討した。5名は良好な反応がみられたが2名は抵抗性であった。

- 11) Darendeliler F, Bundak R, Bas F, Saka N, Gunoz H. Long-term diazoxide treatment in persistent hyperinsulinemic

hypoglycemia of infancy : a patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 10 : 79-81, 1997.

持続性高インスリン性低血糖症の1例が diazoxide により 4.5 年間良好に治療された。有害事象は認められなかった。

- 12) Meissner T, Brune W, Mayatepek E. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy : therapy, clinical outcome and mutational analysis. *Eur J Pediatr* 156 : 754-757, 1997.

14 名の持続性新生児高インスリン性低血糖症に対し、8 名は早期に膵臓の亜全摘をおこない 6 名は diazoxide で治療された。治療開始の遅かった 6 名で精神発達遅滞が認められた。

- 13) 小池明美, 岡村暁子, 八十嶋弘一, 高橋 豊, 土田真美子, 松浦信夫. 乳児特発性低血糖症の 2 例 —ダイアゾキサイド治療前後のインスリン分泌能の検討— *日本小児科学会雑誌* 101 : 1057-1062, 1997.

無熱性痙攣で発症した乳児特発性低血糖症 2 例に、ダイアゾキサイドを使用した。生後 5 ヶ月より治療を開始した例は、12 歳時に治療を中止することができ、精神運動発達は正常であった。治療開始が生後 11 ヶ月と遅れた例は、重症の精神発達遅滞を残した。

- 14) Dacou-Voutetakis C, Psychou F, Maniati-Christidis M. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term results. *J Pediatr Endocrinol Metab* 11 Suppl 1 : 131-141, 1998.

15 名の持続性新生児高インスリン性低血糖症のうち、9 名は diazoxide で治療され、4 名は頻回低蛋白の食事療法だけで治療され、1 名は膵臓の亜全摘を受けた。Diazoxide で治療されたもののうち、3 名はそれぞれ 7.75 年間、9.25 年間、13 年間 diazoxide 治療を継続している。

- 15) Touati G, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fekete C, Czernichow P, Saudubray JM. Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy with diazoxide : a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria. *Eur J Pediatr* 157 : 628-633, 1998.

77 名の持続性新生児・幼児高インスリン性低血糖症の治療経過について検討した。31 名の新生児発症の症例の内、diazoxide で効果がなかったのは、1 例だけであった。幼児期早期に発症した 39 名のうち 12 名、幼児期後期に発症した 7 名全例が diazoxide に良く反応した。反応した例の diazoxide の量は 10 ~ 15 mg/kg であった。

## II 第二のカテゴリー（日本で開発中で（一部は外国で市販）で至急治験ないし承認を応援した方がよい医薬品）

### 1. hMG または FSH 製剤

適応疾患：中枢性男性性腺機能低下症

グループ別臨床研究の有無：グループ B (case-control study, case series, case report)

—疾患の性質上、グループ A 臨床研究は困難である。

欧米の承認状況：欧米では、承認済み。

景説明：セローノ・ジャパンが、数年前治験を行ったが、不備があったとして承認されなかった。

必要性およびその根拠：

中枢性ゴナドトロピン分泌低下症による男性性腺機能低下症の治療薬としては、テストステロン製剤、hCG, LHRH (GnRH) がある。テストステロン製剤は二次性徴の発現には有効だが、精子を造る働きはない。下垂体機能が正常であれば、LHRH の間歇投与法が生理的であり造精作用も認められるが、24 時間中 90-120 分ごとに自動ポンプによる間歇投与をするため、治療手技としては煩雑であり、また中枢性ゴナドトロピン分泌低下症は往々にして下垂体の機能低下を伴うことが多く、その有効性は必ずしも高くない。hCG 療法は、軽度のゴナドトロピン分泌低下症では hCG だけで精子を造ることができきるが、ゴナドトロピン分泌低下の程度が重症の場合には、hMG との併用が絶対的に必要である。特に下垂体機能低下症を伴ったゴナドトロピン分泌低下症において精子を造るには、hCG-hMG 療法以外に代替治療はない。

現在、精子形成のために使用せざる得ない患者が多数いるにも関わらず、保険診療外ということで自

費治療をせざるを得ない状況になっている。

経過：セローノ ジャパンが、リコンビナントのFSH製剤で、治験を始める予定である。

文献2. 男性性腺機能低下症に対するhMG (FSH) 治療の有効性

報告者	対象	治療	効果
Johnsen SG <sup>2)</sup> (1966)	2 HH (16y,22y)	hCG 3000IUx3/w hMG 150 IUx3/w	4 years sperm 21x10 <sup>6</sup> /ml 3 years sperm (+)
Mancini RE et al. <sup>4)</sup> (1969)	6 operated pituitary adenoma	hCG 2000 IUx3/w hMG 225 IUx3/w	spermatogenesis(+++)
石原睦夫 <sup>5)</sup> (1981)	9 GHD (16-35y)	hCG 1000-5000 IU/ w hMG 75-300 IU/w	9-24m, 6/9 人 sperm (+) 1~9600x10 <sup>6</sup> /ml
岩動孝一郎 <sup>6)</sup> (1983)	7 HH (10-34y)	hCG 5000 IUx2/w hMG 150 IUx2/w	13-45w, 6/7 人 sperm (+) 妊娠 1 人
三輪憲治ら <sup>7)</sup> (1983)	7 GHD (17-24y)	hCG 2000-3000IUx2-3/w hMG 75 IUx2-3/w	16-18m, 2/7 人 sperm (+)
Ley AB et al. <sup>3)</sup> (1985)	12 HH (19-42y)	hCG 1500-2000IUx3/w hMG 75 IUx3/w	3-24m, 11/12 人 sperm (+) 妊娠 2 人
Finkel D et al. <sup>9)</sup> (1985)	6 tumor (28-59y) 7 HH (24-36y) 8 KS (20-38y)	hCG 2000-5000IUx3/w hMG 75-150IUx3/w	13/21 人 normal sperm count 妊娠 8 人
Okuyama A et al. <sup>10)</sup> (1986)	18 HH (16-32y)	hCG 3000IUx2/w hMG 75IUx2/w	12-24m, 5/13 人 sperm (+) 妊娠 4 人
古川雅人ら <sup>11)</sup> (1987)	15 HH (11-30y)	hCG 2000-3000IUx2/w hMG 75-150IUx2/w	7-45w, 4/15 人 sperm (+)
小川正道ら <sup>12)</sup> (1990)	5 GHD (17-19y)	hCG 2000IUx2-3/w hMG 75IUx2-3/w	1y4m-8y10m, 3/5 人 sperm (+) 妊娠 1 人
Saal W, et al. <sup>13)</sup> (1991)	8 HH 8 KS	hCG 3000IUx2-3/w hMG 225IUx2-3/w	5-49m, 14/16 人 sperm (+) 7 人, normal sperm count
Okada et al. <sup>14)</sup> (1992)	20 GHD (23.6 ± 5.7 y)	hCG /hMG	2.19 ± 0.87y, 18/20 人 sperm (+) 12 人 sperm > 20x10 <sup>6</sup> /ml
Tanaka T et al. <sup>15)</sup>	13 GHD (16.4-28.9y)	hCG 5000IUx2/w hMG 75IUx1-2/w	9-62m, 11/12 人 sperm (+) 5 人 sperm > 20x10 <sup>6</sup> /ml, 妊娠 1 人
Schopohl J <sup>16)</sup> (1993)	19 HH & 17 KS (21.1 ± 3.0 y)	hCG 2500IUx3/w hMG 150IUx2-4/w GnRH	8/17 人 sperm 2~26x10 <sup>6</sup> /ml
Kirk JM, et al. <sup>17)</sup> (1994)	26 HH (KS 含む)	hCG 500IUx2/w hMG 300IUx3/w	1/13 cryptorchid sperm (+) 5/13 non cryptorchid sperm (+)
日比ら <sup>18)</sup> (1994)	9 idiopathic HH 20 GHD 10 irganic HH	hCG 1500-5000IUx2/w FSH 75-150IUx2/w	8/20 正常精子数 7/20 低密度精子
立木ら <sup>3)</sup> (1995)	25 HH	hCG hCG/hMG	non-cryptorchid, sperm (+) by hCG moderate-severe HH, hCG+hMG
岡本ら <sup>19)</sup> (1995)	1 KS	hCG 5000IUx2/w hMG 75IUx1/w	3y, sperm 3x10 <sup>6</sup> /ml 5y, 妊娠
Buechter D <sup>20)</sup> (1997)	21 HH (Group I) 21 GHD (Group II)	GnRH or hCG/hMG hCG/hMG	54/57 course, sperm (+) 26/36 course, 妊娠

HH: hypogonadotropic hypogonadism KS:Kallmann syndrome  
GHD: GH deficiency with gonadotropin deficiency

文献3

- 1) 田苗綾子. 性腺機能不全におけるLH-RH間歇長期投与療法. 小児内科 1998; 30: 1571.
- 2) Mancini RE, Seiguer AG, Lloret AP. Effect of gonadotropins on the recovery of permatogenesis in hypophysectomized patients. J Clin Endocr 29: 467, 1969.
- 3) 立木 仁, 熊本悦明, 伊藤直樹, 他. Male idiopathic hypogonadotropic hypogonadism の精巣および内分泌的所見とその治療への反応. 日本内分泌学会雑誌 71: 605, 1995.
- 4) Johnsen SG. A study of human testicular function by the use of human menopausal gonadotrophin and of human chorionic gonadotrophin in male hypogonadotropic eunuchoidism and infantilism. Acta Endocrinol 53: 315, 1966.
- 5) 石原睦夫. 低ゴナドトロピン性類宦官症のHCG-HMG併用療法. 鳥取医学雑誌 9: 326, 1981.
- 6) 岩動孝一郎. Gonadotropin deficiency による男子 hypogonadism 症例に対する hCG/hMG 併用療法についての検討. 日本不妊学会雑誌 28: 189, 1983.
- 7) 三輪憲治, 月舘幸一, 森 理, 小川正道, 矢沢 武. Pituitary dwarfism 男子における hypogonadotropic hypogonadism

- に対する gonadotropin 療法の研究. 日本小児科学会雑誌 87 : 1692, 1983.
- 8) Ley SB, Leonard JM. Male hypogonadotropic hypogonadism : Factors influencing response to human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin, including prior exogenous androgens. J Clin Endocrinol Metab 61 : 746, 1985.
  - 9) Finkel DM, Phillips JL, Snyder PJ. Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism. N Engl J Med 313 : 651, 1985.
  - 10) Okuyama A, Nakamura M, Namiki M, et al. Testicular responsiveness to long-term administration of hCG and hMG in patients with hypogonadotropic hypogonadism. Hormone Res 23 : 21, 1986.
  - 11) 古川雅人, 大橋輝久, 大橋洋三, 入江 伸, 東条俊司, 大森弘之. Hypogonadotropic hypogonadism に対する HCG-HMG 療法. 西日本泌尿器科学会誌 49 : 1321, 1987.
  - 12) 小川正道, 森 理, 上条隆司, 富田 博, 矢沢 武, 三輪憲治, 月舘幸一. HCG-HMG 療法により造精機能を獲得した下垂体性小人症. ホルモンと臨床 38 : 135, 1990.
  - 13) Saal W, Happ J, Cordes U, Baum BP, Schmit M. Subcutaneous gonadotropin therapy in male patients with hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril 56 : 319, 1991.
  - 14) Okada Y, Kondo T, Okamoto S, Ogawa M. Induction of ovulation and spermatogenesis by hMG/hCG in hypogonadotropic GH-deficient patients. Endocrine Jpn
  - 15) Tanaka T, Hibi I, Tanae A. Combined human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin treatment in gonadotropin-deficient males with pituitary dwarfism. Acta Paediatr Jpn 34 : 243, 1992.
  - 16) Schopohl J. Pulsatile gonadotrophin releasing hormone versus gonadotrophin treatment of hypothalamic hypogonadism in males. Hum Reprod 8 Suppl 2 : 175, 1993.
  - 17) Kirk JMW, Savage MO, Grant DB, Bouloux PMG, Besser GM. Gonadal function and response to human chorionic and menopausal gonadotrophin therapy in male patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Clin Endocrinol 41 : 57, 1994.
  - 18) 日比逸郎, 田中敏章, 諏訪豊三, 他. 低ゴナドトロピン性男子性腺不全症に対する精製 FSH/hCG 併用療法による臨床成績—多施設共同研究—薬理と治療 22 : 2383-2396, 1994.
  - 19) 岡本新吾, 三村まゆみ, 泉由紀子, 他. ゴナドトロピン (HCG/HMG) 療法により妊孕性を獲得した Kallmann 症候群の 1 例—LHRH 間欠注入療法と比較して—日本内科学会雑誌 84 : 110, 1995
  - 20) Buechter D, Behre HM, Kliesch S, Nieschlag E. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism : a review of 42 cases. Eur J Endocrinol 139 : 298, 1998.

## 2. ソマトロピン (成長ホルモン)

適応疾患 : 成長ホルモン分泌不全のないターナー症候群

グループ臨床研究の有無 : グループ A (CCT), グループ B (cohort study, case-control study, case series, report)

欧米での承認状況 : 欧米のほとんどの国で, ターナー症候群ははじめてから成長ホルモン分泌不全のしばりなく承認されている。

経過 : 1999年12月に, 申請中であった日本ケミカルリサーチ社の「グロウジェクト注」が, 成長ホルモン分泌不全を伴わないターナー症候群に対して, 1.0IU/kg/週の用量 (今までは0.5IU/kg/週) で認められた。日本ケミカルリサーチ社以外の3社の成長ホルモン製剤も, 同様の適応で申請中。

## 3. テストステロン貼付剤

適応疾患 : 男性性腺機能低下症

グループ臨床研究の有無 : グループ A (CCT), グループ B (cohort study, case-control study, case series, case report)

欧米での承認状況 : 欧米では, 承認されている。

背景説明 : 日本セラティックが治験を開始したが, 第2相で中断中。

#### 4. DDAVP

適応疾患：夜尿症

グループ臨床研究の有無：グループA (CCT), グループB (cohort study, case-control study, case series, case report)

欧米での承認状況：欧米では、承認されている。

背景説明：佐藤製薬と協和発酵が数年前に治験を行ったが、佐藤製薬は申請を断念。協和発酵は3年前に申請したが、プラセボコントロールがなかった点を指摘されて、現在追加治験中。

### Ⅲ その他

#### 1. アンドロクール

日本シェーリング社より、抗男性ホルモン剤「アンドロクール剤」の販売を平成12月3月末日をもって中止するとの通知を受けたため、日本小児内分泌学会理事会では、疑義解釈委員会の小児科委員、内科内分泌科委員に対して、以下のような要望を提出した。

アンドロクールは日本で思春期早発症の最初の治療薬として、昭和56年に保険適応・販売されて以来、1,800人以上の患者さんが治療を受けています。しかしながら、これらの患者さんの中から5例の肝細胞癌が発症したため、日本小児内分泌学会が中心になり、特別調査委員会を組織して調査を行いました。その結果、5例の症例は平均200mg/日以上の高用量のアンドロクールを長期間投与され、総投与量は300～500gを越えている症例であることが明らかになりました(添付)。通常用量の投与を受けていた患者さんからは、肝細胞癌の発生は認められていません。ヨーロッパにおいてもアンドロクール使用者の広範な疫学調査が実施されましたが、肝細胞癌の発生は認められませんでした。

そのため、アンドロクール研究会(加藤精彦会長)アンドロクール特別調査委員会(渡辺 昌委員長)は、1997年1月以下のような勧告をだしております。

[勧告]

1. 真性思春期早発症には、アンドロクールよりも有効性・安全性の高いLHRHアナログ製剤が適応薬剤として市販されているので、真性思春期早発症にたいしてはアンドロクールを使用しないこと。現在アンドロクールを使用中の場合は、LHRHアナログ製剤に変更し、3項に準じて定期検査をすること。
2. McCune-Albright症候群, Testotoxicosis, 卵巣原発の再発性エストロゲン分泌良性嚢胞などのLHRHアナログが無効と考えられる仮性思春期早発症にアンドロクールを使用する場合には、患者さんに十分説明した上で、高用量にならないように慎重に投与し、3項に準じて定期検査すること。
3. アンドロクール使用中または使用の既往がある患者さんに対しては、定期的に肝臓の超音波検査と血中 $\alpha$ フェトプロテインの測定を行うこと。

勧告以後、アンドロクールの使用は、2項に従って適正に使用されているものと考えられます。McCune-Albright症候群, Testotoxicosis, 卵巣原発の再発性エストロゲン分泌良性嚢胞などは、現在アンドロクール以外に治療薬はなく、このような仮性思春期早発症に限って治療の継続ができますように、販売を継続していただくようお願い申し上げます。

#### 2. エストロゲン貼付剤

卵巣機能不全症に対する卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤は、90日投与が認められているが、エストロゲン貼付剤は一般外用薬であるために7日投与しか認められていない。「1回30日分を限度として投与する外用薬及び疾患」として「卵巣機能不全に対する卵胞ホルモン剤」を追加していただきたい。

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

9. 日本小児感染症学会

研究課題 「小児の感染症へのオフラベル薬、治験薬使用の現状と対策」

（小児医薬品調査研究班代表委員）

阿部敏明 （帝京大学医学部、小児科教授）

要約

日本小児感染症学会は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 主任研究者 大西鐘壽香川医大教授）に研究協力者として参加した。今年度は昨年度と同様に運営委員45名全員にアンケートを実施し学会会員の上記の問題に関連した薬品の要望を調査した。表1に示すように、昨年度と同一の薬品に対して要望が提出されたが、昨年度と今年度とでは特にこの問題に関連した薬品に関する厚生省や製薬会社の対応に大きな変化が認められていなかったと思われる。さらに今年度になって新しい薬品に対する要望の追加も認められた。

昨年調査に基づきアマンタジン、予防接種薬、新しいインフルエンザ薬に関して発売又は製造発売している会社を上記の問題解決への協力について話し合いを持ったが、会社によって対応は様々であった。今後は学会としての要望書を製薬会社に提出の予定である。

- 1) 日本小児感染症学会運営委員45名にアンケート調査を実施した。回答は23名から得た（回答率、51.1%）。回答者の中ではオフラベル薬、治験中で学会の応援を希望する薬はなしと答えた委員が4名であった。また、それぞれの異なった項目に同一の薬が提出されており学会の運営委員でもオフラベル、治験済み、治験中に該当する薬品への知識が不十分でありこの問題に対する理解が十分ではないことが見て取れた。我々の啓蒙活動が不十分であることを痛感した。昨年実施したアンケート結果とは重複している項目がある(1)が、小児への使用に関する環境が変わっていない事、即ち、学会応援の治験薬の承認がいまだに新たに下りていない事、オフラベル薬の状況は現時点では十分な解決が得られなかった事などによって前回と同一の薬品への要望が出されたことになる。新たに追加された薬品は新しく治験が開始された又は治験が終了して新たに厚生省への承認申請が出された薬品が中心である。

表1 日本小児感染症学会運営委員会アンケート結果

平成12年12月実施

オフラベル	学会応援（日本）	学会応援（外国）	回答
1		MMR II (Merck, 化学及び血清療法研究所)	
2	ノイリリラミニダーゼ阻害薬		
3		リバビリン	
4	シンメトリル, フルタイド, ニュウキノロン, ワクチン (A型肝炎)	Hib ワクチン (メルク), リバビリン,	

5	デノシン (田辺製薬) 適応拡大			
6		Hib, MMR, MR, polio ワクチン アジスロマイシン (ファイ ザー)		
7	ホスミシンIV細菌性腸炎			
8			Osetamivir (ROCHE) アンビゾーム (リボAMPH-B)	
9		ザナミビル (グラクソーウエ ルカム)		
10	アマンタジン (ノバルチス ファーマ) プロトンポンプ 阻害薬タケプロン (武田) パリフット (エーザイ) オ メプラゾール (吉富、アス トラ)	オーソ HPRS ピロリ 診断薬 (オーソ)		
11		注射用キノロン	インフルエンザ生ワクチン	
12	Relenza (Zanamivir, グラ クソーウエルカム)		Tamiflu (oseltamivirPhosphate (ロ シエ))	
13				○
14			Ose 1 tamivir (ロッシェ)	
15	トレンタール (ヘキスト, マリオールセル) 適応拡大			
16 { 19				
20		TAK-751S (武田), ホスカル ネット	S-1153 (抗エイズー塩野義ー Ag- ouron)	
21		TI-23 (テイジン)		
22			リバビリン (アデノウイルス)	
23			ICNFARMACEUTICA シドフォビ ル (CMV) GILEAD	

注：同一の行は一人の委員からの申請を示し、空白は記載のないことを示す。

表2

<p>a) 前回と同一の薬品 シンメトリル, リバビリン, ホスカルネット, ワクチン (MMR II, インフルエンザウイルス, A 型肝炎, インフルエンザ菌 b 型, Hib), アジスロマイシン, ニューキノロン系抗菌薬, オーソ HPRS ピロリ菌診断薬, ホスミシン (IV)</p> <p>b) 今年度新たに要請された薬品 ノイラミニダーゼ阻害薬 (Zanamivir, Osetamivir), TAK - 751S, TI - 23, S - 1153, フルタイ ド, プロトンポンプ阻害薬 (タケプロン, パリフット, オメプラゾール), トレンタール</p>
---



- 2) アマンタジン (シンメトレル<sup>®</sup>) のオフラベルを外すことを会社で検討するように依頼した。その際に、成人では薬価が決まっていること、小児の使用はアメリカを含む先進諸国では認められている事、欧米の使用成績が十分にある事、学会としても全力をあげて応援をすること、現在でも小児科医は必要に迫られて使用していることなどを説明した。会社の返事は現時点ではオフラベル薬品であるため、小児への使用は積極的には行わない。成人の場合と同様のステップを踏み厚生省から使用許可が下された場合には勿論協力はする。しかし、むしろ老人への使用を積極的に行うのが現時点での会社の基本方針であって小児への使用はプロモートしない。小児に関してのアマンタジンに関する講演会をサポートをすると小児への使用を会社が率先して推進しているように判定されてしまうのは困る (平成12年1月28日の返事) などであった。この件の解決には小児への使用を拡大しなければならない。第一に解決しなければならないことはインフルエンザなどの小児疾患へのアマンタジンの使用に関する小児専門医側の意識の改革である。この点を解決するために専門医の現状での本問題に対する意識を確認したが、本年の日本における本薬の必要性が重くなった為に、小児使用の承認を積極的に進める方向へと変化していた。次に解決すべき点はこの状況の下に、製薬会社への積極的な働きかけを該当学会が行うことである。現在では製薬会社と話し合いにより、当該学会が会社に対し要望書を提出することによりオフラベルを外せる可能性が出る状況が生み出され始めた。
- 3) 新たに申請される抗インフルエンザ薬はインフルエンザ粒子上に存在するノイラミダーゼの阻害薬である (2, 3, 4, 5)。グラクソウエルカム社と日本ロッシュ株式会社から発売される。前者は治験が終了しているので今後は小児への使用拡大を進める必要がある。後者はこれから治験が開始されるので、これまでの討論の成果を踏まえ成人と一緒に開発を勧める件を会社に働きかける事にする。日本ロッシュの本薬のプロモートをする担当者に話したところ小児を含む治験の詳細を厚生省の担当官と相談をしたいという。当該学会としては厚生省、製薬会社への要望書を作成提出して一層の効果をあげられる努力を実施している。
- 4) 抗菌薬のアジスロマイシンは小児の治験も終了していたのでファイザー株式会社から厚生省への承認が申請されていたが、オフラベル薬の一つとして日本小児感染症学会からの積極的な援助をする項目の一つとして提出してあったりこともプラスに働いたと考えられる。実際に認可が下り平成12年夏ごろより発売される予定である。

## 考 按

これまでのオフラベル薬に関する活動から判明したことは、大西教授らのこれまでの努力が徐々に実を結び始めている。厚生省が小児疾患で使用される薬に対して前向きな姿勢を示し始めている事、世界的な治験薬の開発に関する調和を進める機運の高まり、及び製薬会社の社会における位置、貢献、義務への認識の変化などが生じていることによる。しかし、前記したように日本小児感染症学会のアクティブメンバーである運営委員でも一部の委員はオフラベル薬の問題に関心を示しあるいはほとんど知識を持ち合せていない場合もあるので小児科医の間で一層関心を持たせるような企画を考案する必要がある。現在使用されている薬の中には老人小児では使用出来ない薬を列挙しその問題点を指摘した著書 (6) がある。このような企画を小児科医自身が企画して作り上げ小児科医全体のこの問題に対する関心を高める必要がある。また、平成11年2月1日の通達<sup>7)</sup>に見られるように小児への適応外薬の使用に関して専門医による使用が可能になったと考えられるので、その考えを小児科医に広く敷衍することは大切である<sup>8)</sup>。しかし、薬の使用に関する説明書は一定の形式で記載するような指導<sup>9, 10)</sup>が出ているので、さらに具体的に内容を整備することが肝要である。

## 文 献

- 1) 大西鐘壽ほか. 試料1 小児科領域における新薬に関する予備的調査結果. 日本小児臨床薬理学会雑誌 11:120-124, 1998.
- 2) Hyden F G et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. *N Engl J Med* 337: 874-880, 1997.
- 3) The MIST (Management of influenza in the southern hemisphere trialists) study group). Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infection. *Lancet* 352: 1877-1781, 1998.

- 4) Hyden F G et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *New Eng J Med* 341 : 1336-1343, 1999.
- 5) Hyden F G et al. Use of oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza. *JAMA* 282 : 1240-1246, 1999.
- 6) 山下 晋. 小児 高齢者への薬物投与時の注意. 改定4版, 医薬ジャーナル1999年
- 7) 大西鐘壽. 厚生科学研究の関連事項について. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 12 : 138-140, 1999
- 8) 阿部敏明. 新しいHMG—CoA レダクターゼ阻害薬. *小児科診療* 63 : 98-99, 2000
- 9) 医療用医薬品添付文書の記載要領について. 平成9年4月25日 薬発 第606号
- 10) 医療用医薬品の使用上の注意記載要領について. 平成9年4月25日 薬発 第607号

## 大西班

日本小児感染症学会よりの報告

平成12年2月4日

- 1) 運営委員45名にアンケートを実施した。回答は23名から得た。回答者の中でもオフラベル薬、治験中で学会の応援を希望する薬はなしと答えた委員が4名であった。また、それぞれの項目に同一の薬が提出されており学会の運営委員の人でもこの問題に対する理解が十分ではないことが見て取れた。私達の宣伝活動が不十分であることを痛感した。
- 2) アマンタジン（シンメトレル<sup>®</sup>）のオフラベルを外すことを会社で検討するように依頼した。その際に、成人では薬価が決まっていること、小児の使用はアメリカでは認められていること、欧米の使用成績が十分にあること、学会としても全力をあげて応援をすること、現在でも小児科医は必要に迫られて使用していることなどを説明した。会社の返事は以下の如くであった。

現時点では小児の使用は積極的には行わない。成人の場合と同様のステップを踏み厚生省から使用許可が下された場合にはもちろん協力はする。しかし、むしろ老人への使用を積極的に行うのが会社の基本方針であって小児への使用はプロモートしない。小児に関しての講演会をサポートすると小児の使用を会社が率先して推進しているように判定されるのは困る。

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

10. 日本小児呼吸器疾患学会

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）

豊島協一郎（大阪府立羽曳野病院，アレルギー小児科主幹兼科部長）

昨年度は本学会運営委員へのアンケート調査結果からオフラベル解消の第1位優先薬として1体イソプロテレンール（喘息強度発作時の持続吸入）を，evidence としての文献リストとともに報告した。また診断上不可欠の薬剤でありながら使用頻度の少なさから輸入が停止されている気管支造影剤の再輸入に関して要望を提出した。

今年度は，平成11年6月に下記4項目に関し一般会員にアンケート調査を実施し下記結果を得た。回答者は11人と極めて少なかったが，貴重な意見であり，以下にまとめを示す。

I 質問項目別の回答のまとめ

1. 成人では承認されているが小児適用が無くて困る。

プラナルカスト（オノン<sup>®</sup>） 2人10歳以上小児に使用したい。平成12年1月にドライシロップ剤が認可された。

シンメトレル 2人

ニューキノロン系抗菌薬 2人

TFLXは小児禁忌とされているがせめて禁忌は外して欲しい。耐性肺炎球菌対応の薬剤 LVFX, FLRX, TFLXなど小児の安全性が確立していないとの内容でありながら，禁忌の項に小児と明記されている。

IPDR

フルチカゾンドライパウダー（フルタイド<sup>®</sup>） 4人

HA ワクチン

1体塩酸イソプレナリン

2. 国際的に使用されながら我が国では未承認で，早期の承認を望む。

ソルメドロールR（メチルプレドニゾン静注用）

ステロイド吸入液（パルミコート<sup>®</sup>） 6人

ネドクロミル 2人

リバビリン吸入

短時間作動型β2刺激薬吸入液 持続吸入に使用

アトロベント吸入液R

MK-476

フェキソフェジン

Hib ワクチン

シンメトレル

ジアゾキシド（プログリセム<sup>®</sup>） 高インシュリン血漿性低血糖

メチルプレドニゾン パルス療法  
ロタウィルスワクチン

HMG注射用R, フェルチノームPRなどの男性不妊に対する適応

本年2月の厚生省通達で外国でのデータが配慮されることになったのを受けある企業が申請準備中とのことです。

3. 慢性疾患治療薬でありながら1週以上の投薬が保険診療で認められないなど、現在の医学的常識を無視した規制枠が存在する。

インタール細粒<sup>®</sup>

エリスロマイシン少量

フルタイドロタディスク<sup>®</sup>

2人

#### 4. その他

イソプロテレノーム持続吸入の保険適応（心拍モニターも含めて）

pyrimethamine, sulfadiazine, trisulfapyrimidine, rpiramycin（トキノプラズマ症治療）が入手困難

CLDM（ダラシン<sup>®</sup>）ドライシロップが不採算を理由に製造中止になったが、耐性肺炎球菌に有用であり製造再開を希望

バイシリンV2錠<sup>®</sup>の製造再開（バイシリン錠<sup>®</sup>は残ったが吸収が悪い。）

トリクロリールシロップ<sup>®</sup>の製造再開

平成11年4月頃にグラクソから安定供給が再開されていましたが、残念ながら再度供給体制が不安となったようです。

抗インフルエンザ薬の小児適応

ラシックス<sup>®</sup>吸入

多くの抗生剤が「効能」ではなく「病名」で使用が規制される。

カフマシーン（??exsufflator）の点数設定

用手排痰の保険点数設定

小文字は注釈

## II 薬剤の小児診療におけるエビデンスと本学会からの要望

上記アンケート結果を参考に、呼吸器疾患学会では、吸入ステロイド懸濁液（ネブライザー吸入用）、Hibワクチン、ニューキノロンの小児でのエビデンスを文献的に収集、調査した。

### 1. ネブライザー用吸入ステロイド液剤 日本小児アレルギー学会と関連

Budesonide suspension

- 1) oceedings of a symposium " Meeting needs of infants and young children with asthma : new developments in nebulized corticosteroid therapy" J Allerg Clin Immunol 104 (4 Pr. 2):1999 budesonide suspensionに関する8編の論文が掲載されている。
- 2) 亀田誠 他:重症気管支喘息の乳児に対するブデソニド懸濁液 (Pulmicort R) の使用経験. アレルギー. 48: 472-475, 1999.
- 3) Bisgaard H, Nikander K, Munch E. Comparative study of budesonide as a nebulized suspension vs pressurized metered-dose inhaler in adult asthmatics. Respir Med 92 : 44-49, 1998.
- 4) de Blic J, Delacourt C, Bourgeois ML, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C, Scheinmann P. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma : a double-blind study. J Allergy Clin Immunol 98 : 14-20, 1996.
- 5) Shapiro G, Mendelson L, Kraemer MJ, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K, Smith JA. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 102 : 789-796, 1998.
- 6) Svendmyr J, Ryden AC, Hedlin G. Systemic effects of a short course of beclomethasone compared to high dose inhaled budesonide. Allergy 51 (Suppl 32) : 32, 1996.

- 7) Sorva R, Tiel R, Sorva A. A novel urinary marker suggests a decrease in bone degranulation during inhaled budesonide treatment children. *Allergy* 51 (Suppl 32): 92, 1996.
- 8) Martinenko TI, Shoikhet JN, Dykov LG, Kornilova TA. Experience of using benacort for asthma treatment. *Allergy* 51 (Suppl 32): 79, 1996.
- 9) Ayres JG, Campbell LM, Follows RM. A controlled assessment of an asthma self-management plan involving a budesonide dose regimen. *Eur Resp J* 9: 886-892, 1996.
- 10) O'Connor BJ, Basran GS, O'Connell F, O'Shaughnessy KM. Oral steroid sparing effect of nebulized budesonide in chronic severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 153 (4 pt2): A341, 1996.
- 11) Curtis P. Comparison of prednisolone and nebulised budesonide in acute asthma in children: a pilot study. *Eur Respir J* 8 (suppl 19): 470s, 1995.
- 12) Shale D. Nebulised budesonide therapy in ICU. *Care Crit Ill* 12: 15-17, 1996.
- 13) Morice AH, Morris D, Lawson-Matthew PJ. Nebulised budesonide in acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 151 (4 pt2): A274, 1995.
- 14) Grimfeld A, Lesbros D, Ostinelli J, Caswell C. Long-term study of nebulised budesonide in young children with moderate to severe asthma. *Eur Respir J* 7 (Suppl 18): 27s, 1994.
- 15) Higenbottam TW, Clark RA, Luksza AR, Morice AH, Bateman NT, Matthews AW, Petrie GR, Taylor MD, Richardson PD. The role of nebulised budesonide in permitting a reduction in the dose of oral steroid in persistent severe asthma. *Eur J Clin Res* 5: 1-10, 1994.
- 16) Ilangovan P, Pedersen S, Godfrey S, Nikander K, Noviski N, Warner JO. Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension. *Arch Dis Child* 68: 356-359, 1993.
- 17) Carlsen KC, Nikander K, Carlsen KH. How much nebulised budesonide reaches infants and toddlers? *Arch Dis Child* 67: 1077-1079, 1992.
- 18) Gale AE. Nebulised budesonide. *Med J Aust* 156: 366, 1992.
- 19) Pedersen S, Ramsgaard-Hansen O, Nikander K. Budesonide suspension for nebulisation in children with asthma. *Eur Respir J* 2 (Suppl 8): 647s, 1989.
- 20) Nikander K, Anderssen M. Clinical experience with nebulised budesonide in young children with symptoms of asthma. *Eur Respir J* 2 (Suppl 8): 808s, 1989.
- 21) Bisgaard H, Munch E, Nikander K: Equipotency of budesonide administered from a MDI and from a nebulized suspension. *Eur Respir J* 2 (Suppl 8): 769s, 1989.
- 22) De Jongste JC, Duiverman EJ. Nebulised budesonide in severe childhood asthma. *Lancet* 17: 1388, 1989.
- 23) McCarthy TP. Nebulised budesonide in severe childhood asthma. *Lancet* 18: 379-380, 1989.
- 24) Hultquist C. Nebulised budesonide in severe childhood asthma. *Lancet* 18: 380, 1989.
- 25) Godfrey S, Avitai A, Rosler A, Mandelberg A, Uwyed K. Nebulised budesonide in severe infantile asthma. *Lancet* 10: 851-852, 1987.
- 26) Mitchell CA, Alpers JH, Morton SM, Raggoley CJ, Croker WD, Walsh AJ, Carroll PA, Stewart DE, Russell NL, Cheeseman KH. Comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of severe acute asthma. *Eur Respir J* 8 (Suppl 19): 490s, 1995.
- 27) Dahlstr K, Larsson P: Lung deposition and systemic availability of budesonide inhaled as nebulised suspension from different nebulisers. *J Aerosol Med* 8: 79, 1995.
- 28) Nikander K. Drug delivery systems. *J Aerosol Med* 7 (suppl 1): s19-24, 1994.
- 29) van Bever HP, Schuddinck L, Wojciechowski M, Stevens WJ. Aerosolised budesonide in asthmatic infants: a double blind study. *Pediatr Pulmonol* 9: 177-180, 1990.
- 30) Berg E, Bj. nek K, Widerstr K. Pulmicort suspension for nebulizing tested with different jet nebulizers. *J Aerosol Sci* 19: 1101-1104, 1988.
- 31) Berg E, B. kstr K, Dahlb. k M, Nerbrink O. Output and particle size distribution of Pulmicort suspension generated from MAD2 and PariBoy jet nebulizers. *J Aerosol Sci* 19: 1093-1096, 1988.

- 32) Newman SP, Talace N, Nikander K, Berg E, Clarke SW. Evaluation of nebulisers and compressors for use with nebuliser suspension. *Eur Respir J* 1 (Suppl 2): 211, 1988.

#### Fluticasone suspension

- 33) Yoshimura Y, Ichi Y, Dehara H, Kanke M. Effect of a new ultrasonic nebulizer on stability of fluticasone suspension. *J Aerosol Med* 10: 268, 1997.
- 34) Manjra AI, Lee BW, Panov M, Putnik U, Efthimiou J, Barnacle H. Effect of nebulised fluticasone propionate 1 mg twice daily compared with oral prednisolone in children aged 4-16 years with an acute exacerbation of asthma. *Eur Respir J* 10 (Suppl 25): 275s, 1997.
- 35) Francis P, Geelhoed G, Harris MA, Morton J, Efthimiou J, Barnacle H. Effect of nebulised fluticasone propionate 1 mg twice daily compared with oral prednisolone in pre-school children aged 48 months or less with an acute exacerbation of asthma. *Eur Respir J* 10 (Suppl 25): 275s, 1997.
- 36) Winter JH, Dhillon DP, Winter JE, Feeney Y, Allen D, Maslen T. Effect of the early substitution of nebulised fluticasone propionate 2mg bd for oral prednisolone 50 mg od in adults during the early recovery period of an acute exacerbation. *Eur Respir J* 10 (Suppl 25): 174s, 1997.

以上のように budesonide suspension に関しては欧米で広くかつ比較的 safely に利用されていることが明白である。しかもフロン、代替フロンの規制を控え多くの吸入喘息用剤がドライパウダーへ移行することが我が国でも予想され、喘息乳幼児の吸入治療に深刻な困難が予想される現在、ネブライザー用吸入薬の導入は緊急性が高い。

## 2. Haemophilus influenzae Type b conjugated vaccine 日本小児感染症学会と関連

- 1) 上原すず子他. インフルエンザ菌 b 型ワクチン, 化学療法の領域, 14: 1939-1948, 1998.
- 2) 上原すず子. インフルエンザ菌感染症の変遷とインフルエンザ菌 b 型ワクチン (小児), 化学療法の領域, 14: 1132-1139, 1998.
- 3) Progress toward elimination of Haemophilus influenzae Type b disease among infants and children-United States, 1993-1994. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 44: 545-550, 1995.
- 4) Nelson Textbook of Pediatrics 16th edition
- 5) Khali M, et al. Immunization of Saudi children against hemophilus influenza type b at the age of 6 weeks. *Saudi Med Journal* 18: 455-457, 1997.
- 6) Conjugate vaccine in preventing disease and death from Haemophilus influenzae type B (protocol) *Cochrane Library* 1999 Issue3

Hib conjugated vaccine を予防接種プログラムに組み込むことで重症インフルエンザ菌感染症が激減した米国その他の国々の経験は我が国でも早期に導入することが極めて有益であることを強く示唆している。

## 3. ニューキノロン抗菌剤 日本小児感染症学会と関連

ニューキノロン剤の小児での有効性, 安全性は必ずしも確立されてはいないが, 耐性肺炎球菌感染症などで治療上選択せざるを得ないことが少なくない。塩酸ロメフロキサシン, 塩酸シプロフロキサシン (細粒有り), オフロキサシンは何れも薬品使用説明書の禁忌項目に小児 (等) と記載されている。ノルフロキサシン (顆粒有り) では乳児等が禁忌となっている。実際には使用経験が少なく, 「小児の安全性が確立していない」が実状であることから, 慎重使用に該当するものであり, 禁忌と表示するのは極めて不適切である。早急に訂正されることを要望する。

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

11. 日本小児栄養消化器病学会

研究課題 Off-label 医薬品等に関する日本小児栄養消化器病学会の priority list

（小児医薬品調査研究班代表委員）

原田 徳蔵（大阪大学医学部、保健学科教授）

【off-label の医薬品】

1. シサプリド：アセナリン，リサモール

小児の胃食道逆流症の第1選択の治療薬として欧米では広く用いられている。1998年に adverse effect として不整脈（QTc 延長）が多数報告され、投与量の上限（0.8mg/kg/d）と併用薬の注意（マクロライド系抗菌薬，アゾル系抗真菌薬）が加えられた。1999年に欧州と米国の小児栄養消化器病学会は小児の GERD に対する cisapride の有効性を認め、使用上のガイドラインを公式見解として発表している。

- Vandenplas Y et al. A medical position statement of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. The role of cisapride in the treatment of pediatric gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 28 : 518-528, 1999.
- Shulman RJ et al. A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. The use of cisapride in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 28 : 529-533, 1999.

2. H<sub>2</sub>受容体拮抗薬：ファモチジン，シメチジン，ゼンタック

適応は胃・十二指腸潰瘍，逆流性食道炎であり，小児においても世界的に多数例で使用されている。小児の使用量や薬物動態に関する研究もなされている。

- Somogyi-A, Becker-M, Gugler-R. Cimetidine pharmacokinetics and dosage requirements in children. *Eur J Pediatr* 144 : 72-76, 1985.
- Tam PK, Saing H. The use of H<sub>2</sub>-receptor antagonist in the treatment of peptic ulcer disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 8 : 41-46, 1989.
- Kraus G, Krishna DR, Chmelarsch D, Schmid M, Klotz U. Famotidine. Pharmacokinetic properties and suppression of acid secretion in paediatric patients following cardiac surgery. *Clin Pharmacokinet* 18 : 77-81, 1990.

3. ヘリコバクター・ピロリの3剤併用の除菌療法

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  
アモキシシリン，クラリスロマイシン

- 加藤晴一他：小児の *Helicobacter pylori* 除菌療法に関するガイドライン（案）の提唱 日本小児栄養消化器病学会 11 : 173-176, 1997.

小児においても除菌療法の必要性が高まっており，わが国の小児HP研究会から，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。

- Kato S, Ritsuno H, Ohnuma K, Iinuma K, Sugiyama T, Asaka M. Safety and efficacy of one-week triple therapy for eradicating *Helicobacter pylori* in children. *Helicobacter* 3 : 278-282, 1998.

#### 4. ガンシクロビル

適応：サイトメガロウイルス肝炎

- Stronati-M et al. Ganciclovir therapy of congenital human cytomegalovirus hepatitis. *Acta Paediatr* 84 : 340-341, 1995.
- Seu P, Winston DJ, Holt CD, Kaldas F, Busuttill RW, Long-term ganciclovir prophylaxis for successful prevention of primary cytomegalovirus (CMV) disease in CMV seronegative liver transplant recipients with CMV-seropositive donors. *Transplantation* 64 : 1614-1617, 1997.

#### 【保険適応が望まれる検査】

5. ヘリコバクター・ピロリ培養
6. <sup>13</sup>C尿素呼気試験 (ヘリコバクター・ピロリの診断法)



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

12. 日本小児心身医学会・15. 日本小児精神神経学会

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）

星加 明德 日本小児心身医学会（東京医科大学附属病院，小児科教授）

宮本 信也 日本小児精神神経学会（筑波大学，心身障害学系教授）

（研究協力者） 宮島 祐

#### 要約

日本小児心身医学会・日本小児精神神経学会の平成11年度の合同研究としては、平成10年度に両学会の理事・評議員に配付したアンケート調査にて「適応拡大あるいは早期認可が望まれる薬剤」のうち、要望の高かった上位2種の薬剤について、その根拠となる論文とその要約を整理した。

適応拡大あるいは早期認可が望まれる薬剤

(1) 注意欠陥多動障害に対するメチルフェニデートの適応症拡大

(2) Tic/Gilles de la Tourette's症候群、小児自閉症に対するハロペリドールの適応症拡大

なお、平成10年度アンケート調査では上記の他に「海外で承認されている、あるいはその直前の医薬品で日本で至急市販されるべき薬剤」として (1) フルボキサミン、(2) メラトニン、(3) ピラセタムを提示したが、このうち (1) フルボキサミンは平成11年5月に認可された。今後、小児の適応症について検討していく必要はあるが、今年度の合同研究項目とはしなかった。また (2) メラトニンについては、海外では市販薬で睡眠障害に対して一般的に使用されている。小児科領域でも発達障害を有する子供達に睡眠障害は高率に認められており、特に通常の睡眠導入薬が無効な自閉性障害においてもメラトニンが有効であるとの報告は数多い。しかし報告は症例報告のみで、承認に必要な根拠となりうる二重盲検を含む文献は現時点ではなく、本年度の申請は時期尚早と考えた。(3) ピラセタムとともに次年度以降の課題と考えている。

#### 1. 適応拡大が望まれる薬剤 methylphenidate (Ritalin)

適応症拡大；注意欠陥多動障害 (ADHD)

methylphenidate (MPH ; Ritalin) は保険適用上はナルコレプシー、軽症うつ病、抑うつ神経症のみとされており、ADHD は適用となっていない。しかし実際の临床上は ADHD の治療薬として中枢神経刺激薬 (Psychostimulants) の中で最も使用頻度が高い。これはADHDの概念が確立される以前の微細脳損傷 (minimal brain dysfunction) あるいは多動児 (hyperkinetic child) の問題行動に対する有効薬として、既に米国食品医薬品局 (FDA) やスイスのパーゼル保健省で認可され、再評価も終了していることによる。特にFDAの再評価の結果では、MPHが最も効果のあるのはADHDであると結論されており、米国においてADHDに処方される薬物の93%がMPHであったという報告もある。(Safer DJ and Krager M : A survey of medication treatment for hyperactive / inattentive students. JAMA 260 : 2256-2258,1988) 本邦では種々の制約 (小児臨床評価ガイドライン原案作成のための調査研究資料 p1-14) から二重盲検による客観的評価の報告はな

いが、既に1978年に武貞ら<sup>1)</sup>6施設の研究報告で微細脳損傷に対して著明改善から中等度改善までで76.3%に有効との報告もされている。別に揚げた欧米の客観的評価のなされた文献2)～8)からもMPHのADHDに対する有用性は根拠あるものと考えられる。

以上の理由により、小児のADHD治療薬としてmethylphenidate (MPH; Ritalin) は必須の薬剤であると考えられる。

適用禁忌; 緑内障, 甲状腺機能亢進症, 不整脈, 狭心症, 過度の精神症状, チック障害の既往と家族歴, 本剤に過敏症状の既往がある場合。(関連論文10, 11)

慎重投与; てんかん児

併用薬の注意; MAO阻害剤, 抗けいれん薬, 三環系抗うつ薬などの作用増強効果があり併用時には注意を要する。

薬理作用; 中枢および末梢神経におけるカテコールアミンの非特異的刺激作用であり, その作用機序はシナプス間隙におけるカテコールアミン再吸収の抑制と, カテコールアミンの代謝と分解の抑制によるものと報告されている。

覚醒作用; 睡眠構造に対しては, 睡眠潜時の延長, REM潜時の延長, REM時間とREM回数の減少, stage1とstage2の増加, 睡眠効率の減少が認められる。

体内動態; 効果発現時間は服薬後約20分。

最高血中濃度到達は服用後1～2.5時間。

半減期は約2.5時間。

食事と一緒に服用しても吸収・薬物動態に影響はない。

用法, 用量; ADHDに対して6歳以下は基本的に使用しない。(関連論文9)

6歳以上

初期用量は5 mg/day/分1-2, 1週間に5-10 mg ずつ増量する。

最大投与量は60 mg/day (一般的至適用量は0.6-2.1 mg/kg/day)

就寝前の投与は避ける。

常に効果判定を行い, 無駄な投薬を避けるために質問用紙を用いたりして家庭・学校での症状, 行動を確認する。

長期投与による副作用軽減のため週末, 夏期休暇などにdrug holidayを定める。

#### 【根拠となる文献】

1) 武貞昌志他. 小児異常行動に対するmethylphenidate (Ritalin) の有用性と限界. 診療と新薬 15, 209-262, 1978.

本邦での多施設共同研究報告

2) Gittelman Klein R, Klein DF. Methylphenidate effects in learning disabilities. Arch Gen Psychiatry 33, 655-664, 1976

対象; learning disabilities (without conduct disorders)

小児7-13歳 (平均10歳9ヶ月)

二十盲検法を用い, MPH投与29例, placebo 61例, 12週間の比較検討

MPH初回投与量10mg/day/分2 x 1週間 (~最大30mgまで増量)

numerous psychological testsで評価

結論; MPHは多くのpsychological testで改善を示したが, 学校の成績, 行動では変化なかった。MPHは視覚-運動能力には効果を認めるが, 言語, 読書には効果がなかった。

3) Barkley RA. A review of stimulant drug research with hyperactive children. J. Child Psychol 18, 137-165, 1977. 1958年から1975年にかけてMPHを検討した14研究報告論文を検討。

合計866例, 全て二重盲検法

有効率; 平均値 77% (51-94%), 不変・悪化 23% (6-49%)

- 4) Rapport MD, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and methylphenidate : The relationship between gross body weight and drug response in children. *Psychopharmacol Bull* 25, 285-290, 1989.  
 対象 ; 45 例の男児 (5-12 歳)  
 軽体重群 = 22-26 kg (15 例)  
 中体重群 = 27-31 kg (15 例)  
 重体重群 = 32-36 kg (15 例)  
 placebo 投与群 (同様 3 群)  
 二重盲検法による報告。  
 MPH (5mg-10mg-15mg-20mg) 各々を random に 1 週間ずつ投与  
 結論 ; 効果は投与量と相関した。  
 体重, 体表面積, 年齢とは相関しなかった。
- 5) Barkley RA, et al. Attention deficit disorder with and without hyperactivity : Clinical response to three dose levels of methylphenidate. *Pediatrics* 87, 519-531. 1991.  
 対象 ; 23 例の ADD + H, 平均 8.3 歳  
 17 例の ADD - H, 平均 9.0 歳  
 投与量 ; MPH 5, 10, 15 mg, placebo  
 三重盲検法による報告。  
 ADD + H の児は ADD - H の児より自宅での行動の問題や学校での行為障害がより重かった。  
 薬剤 (MPH) の効果は 5-15mg いずれの投与量でも著明な改善効果があった。  
 ADD - H の群では臨床効果がなかったもの 24 %, 最小投与量 (5mg) で最も効果が上がったのは 35 % にみられた。  
 これに比較して ADD + H の群では 95 % に効果がみられた。最も効果が得られたのは 10-15mg 投与時であった。  
 重篤な副作用は認めなかった。
- 6) Elia J, et al. Methylphenidate and dextroamphetamine treatments of hyperactivity : are there true nonresponders? *Psychiatry Research* 36, 141-155, 1991.  
 対象 ; 48 例の ADHD  
 投与薬 ; dextroamphetamine, MPH, placebo  
 二重盲検法による報告。  
 dextroamphetamine, MPH 共に有効性は高く, 同等であった。  
 無効例はなく, 有効投与量の幅は広いことが確認された。
- 7) Elia J. Drug treatment for hyperactive children. *Therapeutic guidelines. Drugs (NZ)* 46, 863-871, 1993.  
 二重盲検法による報告。  
 MPH と dextroamphetamine は ADHD に対して同等の効果を示すが, MPH は多動に対してより効果的である。  
 MPH の副作用は吐き気, 頭痛, 食欲低下, 不眠, 活気の低下, チックの増悪。
- 8) Gadow KD, et al. School observations of children with attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid tic disorder : Effects of methylphenidate treatment. *J. of develop. behav. Pediat* 16,167-176, 1995.  
 対象 ; ADHD とチックを合併した前思春期の 34 例 (31 男児, 3 女児)  
 6.1 歳から 11.9 歳  
 投与方法 ; Placebo, MPH (0.1, 0.3, 0.5 mg/kg) 2 週間投与  
 二重盲検法による報告。  
 評価 ; 教室, 食堂, 遊び場での行動を観察した。  
 結果 ; MPH は 0.1mg/kg 投与でさえ多動で分裂的で激しい行動の明白な改善が認められる。  
 無効例はなかった。  
 チックに対してもわずかではあるが運動性チックと vocal tic の改善も明らかに認めた症例がある。  
 効果発現の最小投与量の平均値は 0.3mg/kg であった。

- (1) MPHはADHDの行動の異常を抑制する。
- (2) MPH少量投与で運動性チックの頻度をわずかに増悪させる可能性がある。しかし、大多数の症例ではADHDに対する効果発現最小量でもチックを増悪させることはなかった。

#### 【6歳以前を対象とした研究報告】

#### 9) Handen BL, et al. Efficacy of methylphenidate among preschool children with developmental disabilities and ADHD

対象；就学前の児，11例（4-5.11歳）

二重盲検法；Placebo-MPH 0.3mg/kg

結果；多動は著明に改善した。

副作用は11例中5例に認め中止した。

特に高投与時（0.6mg/kg）に社会性の低下，涕泣の増悪，過敏性。

結論；就学前の児であっても学童児の場合と同等にMPHの効果は得られた。

しかしこの年齢では副作用に注意が必要である。

#### 【禁忌とされるチック合併症例に対する研究報告】

#### 10) Gadow KD, et al. Long-term methylphenidate therapy in children with comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and chronic multiple tic disorder. Arch Gen Psychiatry 56,330-336, 1999.

目的；チックを合併するADHD症例に対し長期間MPHを投与することによる変化を調査。

方法；34例の前思春期児，ADHD + 慢性多発性チック

二重盲検，placebo-MPH

2年間6ヶ月間隔で評価

結論；軽度から中等度のチックを合併したADHD症例に対してMPHを長期投与しても安全かつ有効性が確認された。

#### 11) Law SF, et al. Do typical clinical doses of methylphenidate cause tics in children treated for attention-deficit hyperactivity disorder? J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 38,944-951, 1999.

対象；91例のADHD（重症のチック，トゥレット症候群の合併例を含む）

方法；1年間placebo-MPH投与

結果；MPH投与群72例，Placebo投与群18例

MPH平均投与量は0.5mg/kg/day/2x

結論；臨床的に使用されるMPH投与量ではplacebo投与例と比較しても特にチックを増悪させてはいない。

## 2. 適応拡大が望まれる薬剤 Haloperidol

適応症拡大：Tic/Gilles de la Tourette's症候群，小児自閉性障害

ブチロフェノン系抗精神病剤に分類されるHaloperidolは保険適用上は精神分裂病，躁病のみとされており，小児精神神経疾患・発達障害は適応となっていない。しかし実際の臨床の現場では激しいTic症状やGilles de la Tourette's症候群の症状改善，小児自閉性障害の問題症状の緩和目的などで使用されている。これは米国をはじめとして諸外国において精神分裂病，躁病のほか行動異常，そしてGilles de la Tourette's症候群および重症チックにも小児を含め適用となっており（Martindale; Thirty-second edition 参照），その効果は二重盲検を含めた種々論文により明白となっていることに由来する。

しかし，これら有効性が客観的評価されている論文をみるとHaloperidolの場合，有効性についてはTic, Gilles de la Tourette's症候群，小児自閉性障害に既に適用が認められているPimozide（オーラップ®）と同等であっても，副作用の発現率において有意に高い結果であるとする論文が認められる。これは今回の小児医薬品安全総合研究事業をすすめる上で考慮せざるを得ない問題点と考えられる。

臨床の現場で統計上の副作用の高さを意識して，副作用を発現させない様配慮し，その有用性を感じているのが実際である。このような薬剤の場合，本邦における二重盲検によるトライアルの難しさも合わせ