

B. 研究方法

医学中央雑誌、Medline などの文献検索システムを用いて、ジアゼパム製剤の薬物動態、安全性、臨床使用成績に関する論文を収集し、検討を加えた。

C. 研究結果

1. 小児における薬物動態

ジアゼパム経口剤、注腸製剤ともに、小児における吸収、代謝動態についての研究は欧米、日本においてまとめられており、静注用製剤との比較によって、各々の特性が明らかとなっている。代表的な文献を以下にあげる。

- 1) Hillestad L et al. Diazepam metabolism in normal man. I. Serum concentrations and clinical effects after intravenous, intramuscular and oral administration. *Clin Pharmacol Ther* 116: 479-484, 1974.
- 2) Agurell S et al. Plasma levels of diazepam after parenteral and rectal administration in children. *Epilepsia* 16: 277-283, 1975.
- 3) Knudsen FU. Plasma-diazepam in infants after rectal administration in solution and by suppository. *Acta Paediatr Scand* 66: 563-567, 1977.
- 4) Dulac O et al. Blood levels of diazepam after single rectal administration in infants and children. *J Pediatr* 93: 1039-1041, 1978.
- 5) 皆川公夫ら. 熱性けいれん患児に対する diazepam 坐剤ならびに溶液の直腸内投与の有効性に関する臨床薬理学的検討 (予報). *脳と発達* 112: 11-19, 1982.
- 6) 皆川公夫ら. ジアゼパムシロップ発熱時間投与による熱性けいれん再発予防効果に関する薬物動態学的検討. *脳と発達* 117: 162-167, 1985.
- 7) Minagawa K et al. Pharmacokinetics of rectal diazepam in the prevention of recurrent febrile convulsions. *Brain Dev* 18: 53-59, 1986.

けいれん発作に対するジアゼパムの有効血中濃度は 150-350 ng/ml がその下域とされている。現在市販されている坐剤では平均 15 分⁵⁾で有効域に達するが、これは熱性けいれん再発予防の目的では差し支えないが、発作自体を止める目的では遅

すぎる。それに対して、注腸溶液では 5 分⁵⁾、4 分³⁾と短く、かつ最高血中濃度に平均 12 分⁵⁾で達するため、発作出現後に使用する場合には適当な代謝動態である。しかし、有効濃度を維持できるのは平均 4 時間であるため、発作予防目的で使用するには短い。最高血中濃度はほぼ坐剤と同程度である。

シロップ製剤は経口でありながら有効域に達するのにおよそ 5 分であり⁵⁾、有効域以上濃度を約 8 時間維持することができる。最高血中濃度はほぼ坐剤と同程度である。従ってけいれん発作中には当然のことながら使用できないが、発作予防の目的では坐剤と同等の効果が期待できる。

以上のように、小児におけるジアゼパム製剤の薬理学的特性は、現在認可されている坐剤との比較で検討され、臨床効果として同等以上の効果が期待できることが明らかである。ジアゼパムには呼吸、循環抑制などの重度の副作用が懸念されるが、最高血中濃度も坐剤と同等であり、家庭など十分なモニター設備がない場合でも安全に使用できることが予想される。

2. 欧米での経口・注腸用製剤の使用実績・効果について

熱性けいれん再発予防：経口剤によるトライアルは Dianese (1979)、Ramakrishnan (1986)、北條 (1986)、Autret (1990)、Rosman (1993)、Uhari (1995) が挙げられる。このうち、文献 4) 5) 6) は比較対照群をおいた前方視的研究である。効果の判定については論文によって異なり、4) 6) はジアゼパム経口による予防効果を認めていない。5) も対象全体で見ると予防効果は明らかでない。しかし、いずれの論文も予防対象群のコンプライアンスが悪く、実際には服用しないで発作再発している症例を多く含んでいる。5) では実際に服用した症例に限って検討すると再発危険度を有意に減少させた、としている。症例研究である 6) でも、同様に予防内服を行わなかった症例に再発を見ているが、服用群では再発を認めていない。このように、研究としては課題を残してはいるが、すでに効能が認められている坐剤と同等の薬理学的動態を示すことが知られており、経口剤が熱性けいれん再発予防に有用であることが十分に期待できる。

- 1) Dianese G. Prophylactic diazepam in febrile convulsion. Arch Dis Child 54: 244-245, 1979.
- 2) Ramakrishnan K et al. Long term prophylaxis of febrile seizures. Indian J Pediatr 53: 397-400, 1986.
- 3) 北條みどりら. Diazepam シロップ発熱時間歇投与による熱性けいれんの再発予防効果に関する臨床的検討 (予報). 脳と発達 18: 234-235, 1986.
- 4) Autret E et al. Double-blind, randomized trial of diazepam versus placebo for prevention of recurrence of febrile seizures. J Pediatr 117: 490-494, 1990.
- 5) Rosman NP et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. N Engl J Med 329(2): 79-84, 1993.
- 6) Uhari M et al. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. J Pediatr 126: 991-995, 1995.
- convulsions in children. Helv Paediat Acta 37: 581-587, 1982.
- 5) Camfield CS et al. Home use of rectal diazepam to prevent status epilepticus in children with convulsive disorders. J Child Neurol 4: 125-126, 1989.
- 6) Kriel RL et al. Home use of rectal diazepam for cluster and prolonged seizures: efficacy, adverse reactions, quality of life, and cost analysis. Pediatr Neurol 7: 13-17, 1991.
- 7) Dickmann RA. Rectal diazepam for prehospital pediatric status epilepticus. Ann Emerg Med 23: 216-224, 1994.
- 8) Alldredge BK et al. Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. Pediatr Neurol 12: 213-216, 1995.
- 9) Scott RC et al. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. Lancet 353 (9153): 623-626, 1999.

発作抑制効果：発作出現後に注腸剤を使用し、発作抑制効果を検討した報告は Knudsen(1979, 1985)、Hoppu (1981)、Ventura (1982)、Camfield (1989)、Kriel (1991)、Dieckmann (1994)、Alldredge (1995)、Scott(1999)がある。いずれも事前に対照群を設定してない症例研究である。効果判定の基準は報告によって異なるが、Alldredge は無処置群と比較して有意にけいれん持続時間が短い、また、Dieckmann はジアゼパム静注群と比較して同等の効果あり、としている。

- 1) Knudsen FU. Rectal administration of diazepam in solution in the acute treatment of convulsions in infants and children. Anticonvulsant effect and side effects. Arch Dis Child 54: 855-857, 1979.
- 2) Knudsen FU. Effective short-term diazepam prophylaxis in febrile convulsions. J Pediatr 106: 487-490, 1985.
- 3) Hoppu K et al. Diazepam rectal solution for home treatment of acute seizures in children. Acta Paediatr Scand 170: 369-372, 1981.
- 4) Ventura A et al. Home treatment of seizures as a strategy for the long-term management of febrile

・安全性について

より急速に血中濃度が上昇する注腸剤において、ジアゼパムの副作用として呼吸抑制、筋弛緩作用が問題となる。医療現場ではジアゼパムを静注する際には必ず補助呼吸を行う準備をする。10年以上の注腸使用経験のある欧米では重篤な副作用は報告されていない。軽度の一過性の興奮、過動、鎮静、失調は多く認められている。一過性の呼吸抑制が見られた報告はあるが、いずれも回復は早く、医療機関の受診も必要なかった、としている。なお、けいれん自体に呼吸抑制があるため、ジアゼパムの作用との厳密な区別は困難であろう。また、両者が呼吸抑制に相加的に作用する可能性もある。注腸剤の使用に当たっては、家族への指導が不可欠であろう。

3. 現在の保険適応

(内用) :

- 1)神経症における不安・緊張・抑うつ
- 2)うつ病における不安・緊張
- 3)心身症（消化器疾患、循環器疾患、自律神経失調症、更年期障害、腰痛症、頸肩腕症候群）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ

4) 次の疾患における筋緊張の軽減：脳脊髄疾患における筋けいれん・疼痛

5) 麻酔前投薬

(注射)：

1) 神経症における不安・緊張・抑うつ

2) 次の疾患及び状態における不安・緊張・抑うつの軽減：麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後、アルコール依存症の禁断（離脱）症状、分娩時

3) てんかん様重積状態におけるけいれんの抑制（坐剤）：小児に対して次の目的に用いる：熱性けいれん及びてんかんのけいれん発作の改善

小児に関する使用規定：1) 用法関連注意 未熟児、新生児、乳児、幼児、小児には筋注しない

2) 慎重投与（内用、注射とも）乳児、幼児「作用が強く現れる」（坐剤）乳児「作用が強く現れる」

3) 禁忌（坐剤）未熟児、新生児「安全性は確立していない」

4) 未熟児・新生児への投与 未熟児・新生児に対しては使用経験がなく、安全性が確立していないので投与しない（一般的に脂肪組織が少ないため、予想より血中濃度が高くなる可能性があり、また、肝機能、腎機能が未熟であるので、半減期が延長されるとの報告がある）小児に関する用法、用量設定 内用、注射、坐剤ともあり

D. 考察

ジアゼパム製剤のあらたな適応取得にむけて、以下の課題が検討されるべきであろう。

1. 熱性けいれん再発予防のための適応を申請する際（経口剤）、

1) 内服剤については、それ自体けいれん性疾患の適応がない。

2) すでに適応のとれている坐剤があるため、プラセボ対照試験を行うには倫理的問題がある。一方、坐剤と経口剤とでは盲検試験にならない。

3) 熱性けいれんの再発は個々の患者の再発リスクが異なるため、リスク条件ごとに比較をするためには多数例の集積が必要。（期間をかければ実現は可能か）

4) 同じ適応症に対する同じ薬剤の剤形変更、と

いう形での簡略な申請方法はないか。

5) 現在までの欧米の報告は効果について確実な結論を導き出せていない。低いコンプライアンスにその主な原因があると考えられる。

2. けいれん重積症治療としての注腸剤の導入を申請する際

1) 病院受診例に対する治験は、重積症が救急疾患であり、すでに確立した治療法があることを考慮すると困難。

2) 家庭での使用を前提とした場合、安全性評価をどのような形で行うことが可能か。

3) 注腸剤との比較対照をプラセボで行うことは倫理的に困難である。一方、坐剤は発作頓挫には有効性が乏しいことが明らかで、剤形も異なるため、盲検試験には適さない。

4) 現在までの報告はプラセボ群をおいた厳密な比較対照試験ではない。1件でたまたま無処置であった群との比較をしたにとどまっている。

欧米では類似の剤形はあるものの、現在我が国で保険適応外薬品として使用されているものとは用量、剤形ともに異なる。従って、そのままの形で導入するか、現状に併せて我が国で新たに開発するかについての意見を集約する必要もある。また、文献検討で明らかかなように、厳密な意味でその有効性を確認した報告がないため、より明確な結論を得るために、あらたに我が国での多施設共同研究を実施することも考慮すべきであろう。

課題2 本邦における vigabatrin 治験の中止にあたって—今後の展望について—

A. 研究目的

vigabatrin は主にヨーロッパ諸国において市販され、10年以上の治療成績が得られている。小児科領域における難治性てんかんの代表である点頭てんかん対に対して有効率の高いことが報告されているが、最近、欧米、および日本における成人の治験において、不可逆性の視野障害が高率に発現することが確認された。その結果、日本での成人を対象とした治験は凍結を余儀なくされ、こ

のままでは我が国での使用は不可能となる見込みである。このような状況をふまえ、日本小児神経学会評議員に対して、その有用性、治験再開の可否についてアンケートを行った。

B. 研究方法

1. アンケートの内容

- 1.平成 12 年 5 月末までに公表された vigabatrin の小児患者を対象とした治療効果に関する文献、および眼科的副作用に関する文献を、対象年齢を限定せずに収集し、その要点を一覧表に作成。
- 2.上記の効果、および副作用について要約し、各々の一覧表、文献一覧を添付し、アンケートを送付。

C. 研究結果

1. 質問項目および回答結果

質問 1：小児科領域における vigabatrin の必要性について

- 1 是非必要であり、適応を限定せずに導入を考
えるべきである。 6 名
- 2 必要であるが、適応を限定して導入を考
えるべきである。 68 名
- 3 代替治療があり、導入を急ぐ必要はない。
10 名
- 4 視野障害などの副作用を考慮すると導入は
すべきでない 2 名
- 5 エビデンスが乏しく、判断は保留する。
8 名
- 6 判断できない。 1 名

質問 2：質問 1. で「必要であるが、適応を限定して導入を考えるべきである。」とお答えになられた方に伺います。

- 1 適応は「難治性てんかん」に限定する
38 名
- 2 適応は「West 症候群」に限定する
12 名
- 3 適応は「結節性硬化症に合併したてんかん」
に限定する 11 名

質問 3：質問 1. で「代替治療があり、導入を急ぐ必要はない。」とお答えになられた方に伺います。(複数回答可)

- 1 発作抑制効果の長期予後が明確になるまで待
つべきである。 4 名
 - 2 視野障害の長期予後が明確になるまで待つ
べきである。 10 名
 - 3 視野障害の早期診断法が確立されるまで待
つべきである。 3 名
- 質問 4：質問 1. で「エビデンスが乏しく、判断は保留する。」とお答えになられた方に伺います。(複数回答可)

- 1 発作抑制効果の長期予後が明確になるまで
判断は保留すべきである。 2 名
 - 2 視野障害の長期予後が明確になるまで判断
は保留すべきである。 6 名
 - 3 視野障害の早期診断法が確立されるまで判断
は保留すべきである。 5 名
- 質問 5：すべての方に伺います。vigabatrin の日本における治験中断という時期に、日本小児神経学会としてどのような対応をすることが望ましいでしょうか。

- 1 (適応、対象をどうするかを別として) 治験
再開に向けて、積極的に働きかけをすべきで
ある。 56 名
- 2 エビデンスを集積しながら、USA の動向を
見極めるべきである。 18 名
- 3 欧米の長期治療成績がでるまで待つべきで
ある。 11 名
- 4 必要性の判断は別として、製薬会社、厚生省
の判断にまかせるべきである。 3 名
- 5 学会として治験の動向に関与することは好ま
しくない。 2 名

質問 6：すべての方に伺います。未認可医薬品の日本への導入、既発売薬品の新規保険適応申請にあたって、日本小児神経学会としてとるべき姿勢について、どのようにお考えになりますか。

- 1 適切な適応疾患、対象を選択するために、治
験段階から積極的に関与すべきである。 49 名
- 2 治験担当製薬会社からの要請に応じてアドバ
イスするに止めるべきである。 1 名
- 3 治験担当総括責任医師からの要請に応じてア
ドバイスするに止めるべきである。 5 名
- 4 vigabatrin のような特段の事情がある場合に
のみ関与すべきである。 21 名

- 5 学会として治験に関与することはすべきでない。 5名
- 6 その他 14名

D. 考察

アンケートに対する回答者は 95 名であり、回答率は 50%であった。従って、この結果を小児神経学会評議員の意識を正確に反映しているものとはいえず、参考意見として扱うこととした。

Vigabatrin 導入に積極的な意見は回答者の 78%であり、視野障害を鑑みてもてんかん治療の選択肢として残すべきであるという考えが多かった。しかし、その全ての回答者が治験再開を希望したわけではなく、臨床現場での困惑の大きさ、慎重な姿勢を伺わせた。なお、最後の項目は治験一般に対する姿勢を質問したものであるが、約半数の評議員から積極的な意見が得られたが、vigabatrin の場合と比較して、学会として関わることには慎重な意見が多かった。この問題に関して薬事委員会の果たすべき役割について、今後議論が必要と思われる。

USA において、infantile spasms を対象としたオーファンドラッグとして 6 月に指定を受け、9 月にも申請を行う予定になっている。年内には結論がでると思われる。日本での治験を行ったアヴェンティスファーマは USA での結果によって対応を考慮する模様である。視野障害に関する最近の文献では、調査対象となった患者の治療継続の意向についても触れられているが、特に難治性てんかんの患者家族では vigabatrin 治療継続を希望するものも多いとしている。視野障害の出現頻度、危険因子、予後（中止後の回復可能性を含め）、他覚的な早期診断法など、患者家族にとって判断に必要な情報は未だ不十分である。効果、副作用について医師、患者家族にとって必要な情報を開示できるよう、今後も文献収集と分析を続けたい。

E. 研究発表

学会発表

抗てんかん薬ピガバトリンの治験中断にあたって—日本小児神経学会評議員へのアンケート結果から—

林 北見、大澤真木子

第 27 回日本小児臨床薬理学会
平成 12 年 9 月 8 日（久留米）

What should we do now as a neurologist in Japan where the clinical trial of vigabatrin was frozen ?

—a questionnaire survey among Councilors, Japanese Society of Child Neurology—

Kitami Hayashi, Makiko Osawa
International Symposium on the West Syndrome & other infantile epileptic encephalopathy

平成13年2月11日（東京）

課題 3 アレビアチン細粒の製造販売中止に関するアンケート

A. 研究目的と B. 方法

大日本製薬より、医薬分業にともない、アレビアチン細粒（97%）およびアレビアチン 10 倍散（10%）の処方時の取り違えがあり、中毒の症例が散見され、新聞紙上でも取り上げられている。

この問題を解決する方策として、アレビアチン細粒の製造販売を中止したい意向が製薬会社からだされている。小児神経学会理事、評議員に対してその使用経験、中止の可否についてアンケートを行い、以下の結果を得た。

C. 研究結果

70 名より回答が寄せられた。

- 1) アレビアチン細粒（97%）を使用している 33 名
- アレビアチン 10 倍散を使用している 31 名
- 2) 医療ミスをさけるためのアレビアチン細粒の製造販売中止についてどのように思われますか
 - 賛成 22 名
 - 仕方がない 21 名
 - 反対 21 名

アレピアチン 10 倍散の方をやめた方がよ
い

20 名

できれば両者の色を変えて両者を残す

12 名

(複数回答)

D. 考察

アンケート結果を踏まえ、臨床現場での安全、
適正な使用が可能となるように製薬企業との意見
交換を行う。

厚生科学研究補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）

平成12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学 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）

研究要旨

日本小児血液学会保険委員会ではアンケート結果に基づき小児悪性疾患治療上必須で適応拡大を要望する医薬品として9品目を、海外で既に市販され国内未発売であって小児悪性疾患治療上不可欠な医薬品として2品目、その他造血幹細胞移植前処置薬として大量投与の早期承認を要望する医薬品として4品目の合計15品目をリストアップし、それぞれの医薬品につき検討を行った。

1. 小児悪性疾患治療上必須で適応拡大を要望する医薬品

小児悪性疾患治療上必須で適応拡大を要望する医薬品のうち特に必要性の高い医薬品9品目を取り上げ現行の適応疾患小児に対する注意事項、米国における適応疾患名、米国における小児に対する注意事項および我が国で適応拡大を要望する疾患名を列記し表1にまとめた。

エトポシドは小児悪性固形腫瘍のうちでも代表的な疾患である神経芽腫や横紋筋肉腫、胚細胞腫、ユーイング肉腫および組織球増殖性疾患などの治療において必要不可欠な抗がん剤として以前から世界的に用いられてきた。しかしながら、日米共にそれら疾患に対する適応は未だ認められておらず、また小児に対する安全性は未確認のまま放置されている。

イフォスファミド、カルボプラチン、シスプラチン、アクチノマイシンD、塩酸ピラルピシン、

塩酸ドキソルピシン、ダカルバジン、塩酸プレオマイシンについても同様で、小児悪性疾患に対する適応が承認されていない。従来、これら既存市販薬の適応拡大には製薬メーカーによる新たな臨床試験が必要であった。そのため症例数が少なく採算がとれないと考えられる小児に対しては製薬メーカーが積極的に適応拡大のための努力を行わず、打開策は見いだせなかった。しかし、平成11年2月に適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いに関する通達（医薬審104号）が出され、臨床試験を行わずとも科学的根拠となる資料あるいは論文があれば承認が得られる道が拓けた。よってこれら医薬品は世界的に多くの小児悪性疾患に用いられてきているため臨床データや学術論文を収集し、早急に小児悪性固形腫瘍に対する適応を確立すべきと考える。

2. 海外で既に市販され国内未発売であって、小児悪性疾患治療上不可欠な医薬品

この範疇に入る医薬品には表2に挙げる2薬品がある。メルファラン注射薬は急性白血病や神経芽腫、横紋筋肉腫など小児がんの造血幹細胞移植に際し、前処置薬として不可欠な医薬品である。すでに1980年頃から各移植医が個人輸入し臨床に用いてきた。1993年には希少疾病医薬品に指定されている。1995年から2年間第Ⅱ相臨床試験も実施され、その成績を基に現在適応申請中である。速やかな適応承認が切望される。

エルイナL-アスパラギナーゼ（エルイナーゼ）は *Erwinia chrysanthemi* 株由来のL-アスパラギナーゼで、小児急性リンパ性白血病治療に必要である。従来我が国では大腸菌由来L-アスパラギナーゼであるロイナーゼが小児急性リンパ性白血病治療に広く用いられてきた。しかし、本剤は異種蛋白製剤のため、蕁麻疹や喘鳴、低蛋白血症、血中フィブリノーゲン値低下、高アンモニア血症、急性膵炎などの副作用が出現しやすく、時にはアナフィラキシー・ショックを起こす場合もある。

いったんこのような重篤なアレルギー反応を呈した患者には二度と用いることはできず、その際の代替薬としてエルイナーゼの導入が望まれる。

3. その他造血幹細胞移植前処置薬として大量投与の早期承認を要望する医薬品

小児の難治性血液疾患や悪性腫瘍の造血幹細胞移植に際してはがん細胞を根絶する目的で前処置として用量依存性抗がん剤であるアルキル化剤などの大量投与がおこなわれている。具体的にはシクロフォスファミド 60mg/kgx2日や50mg/kgx4日、ブスルファン 4mg/kgx4日、チオテパ 300~400mg/m²/日、エトポシド 1200~2400mg/m²/日などである。しかし、保険適応上の用量はその10から100分の1となっており大量投与はまだ承認されていない。造血幹細胞移植自体は保険で認められた治療法であり、全国的に多数の施設で実施されており、移植症例数も年々増加の一途を辿っている。大量投与の安全性も確立しており早期保険適応化が必要である。

日本小児血液学会、日本小児がん学会

表1. 小児悪性疾患治療上必須で適応拡大を要望する医薬品

薬品名	商品名 (メーカー)	適応疾患	小児に対する注意	適応拡大を要望する疾患名	米国での適応疾患	小児注意 (米国)
1 エトポシド	ベプシド (ブリストル) ラステット (日本化薬)	肺小細胞がん、悪性リンパ腫、 急性白血病、睾丸腫瘍、 膀胱がん、絨毛性疾患	安全性未確認。 慎重投与	神経芽腫、横紋筋肉腫、 胚細胞腫、ユーイング肉腫、 組織球増殖性疾患	睾丸腫瘍 肺小細胞癌	安全性未確認。
2 イホスファミド	イホマイド (塩野義)	肺小細胞がん、前立腺がん、 子宮頸がん、骨肉腫	安全性未確認。	神経芽腫、横紋筋肉腫、 ユーイング肉腫	睾丸胚細胞腫	
3 カルボプラチン	パラプラチン (ブリストル)	頭頸部がん、肺小細胞がん、 睾丸腫瘍、卵巣がん、 子宮頸癌、悪性リンパ腫	安全性未確認。 投与を避ける	神経芽腫、横紋筋肉腫、 ユーイング肉腫 網膜芽腫	卵巣がん	安全性未確認。
4 シスプラチン	フリプラチン (ブリストル) ランダ (日本化薬)	睾丸腫瘍、膀胱がん、卵巣がん、 腎盂・尿路腫瘍、前立腺癌、胃がん 非小細胞肺癌、食道がん、 子宮頸癌、神経芽細胞腫、 骨肉腫、肺小細胞がん	慎重投与	横紋筋肉腫、 ユーイング肉腫、 網膜芽腫	睾丸腫瘍 卵巣がん 膀胱がん	安全性未確認。
5 アクチノマイシンD	コスメゲン (萬有)	ウィルムス腫瘍、絨毛上皮腫、 破壊性胎状奇胎	慎重投与	横紋筋肉腫、 ユーイング肉腫、 骨肉腫、胚細胞腫	ウィルムス腫瘍 ユーイング肉腫 ブドウ肉腫	6~12歳以上
6 塩酸ピラルビシン	テラルビシン (明治製薬) ピノルビン (日本化薬)	頭頸部がん、乳がん、胃がん、 尿路上皮がん、卵巣がん、子宮がん、 急性白血病、悪性リンパ腫	安全性未確認。	神経芽腫、横紋筋肉腫、 ユーイング肉腫		
7 塩酸トキソールピシン	アドリアシン (協和発酵)	悪性リンパ腫、肺がん、 消化器がん、乳がん、 膀胱腫瘍、骨肉腫	安全性未確認。	急性白血病、軟部組織腫瘍、 神経芽腫	急性白血病、ウィルムス腫瘍、 神経芽腫、骨軟部腫瘍、胃がん 肺がん、卵巣がん、膀胱がん、 甲状腺がん、悪性リンパ腫、 悪性黒色腫	
8 ダカルバジン	ダカルバジン (協和発酵)	悪性黒色腫	安全性未確認。	神経芽腫	悪性黒色腫 ホジキン病	
9 塩酸ブレオマイシン	ブレオ (日本化薬)	皮膚がん、頭頸部がん、肺がん、 食道がん、悪性リンパ腫、 子宮頸がん、神経膠腫、甲状腺がん	安全性未確認。 慎重投与	胚細胞腫、	扁平上皮癌、 悪性リンパ腫 睾丸腫瘍	安全性未確認。

表2. 海外で既に市販され国内未発売であって、小児悪性疾患治療上不可欠な医薬品

薬品名	商品名 (製薬メーカー)	海外での適応	要望適応疾患	国内での状況
1	メルファラン注射剤 (グラクソ・ウエルカム)	(英国) 少量-多発性骨髄腫、四肢の軟部組織腫瘍 卵巣がん、悪性黒色腫 大量-多発性骨髄腫、神経芽腫 (米国) 少量-多発性骨髄腫	急性白血病、神経芽腫、 横紋筋肉腫など小児がんの 移植前処置薬として	1980年頃から個人輸入 1993年-希少疾病医薬品に指定 1994年-自家骨髄移植併用Hi-MEC療法を行った 28例を総括し厚生省に報告し、申請 1995-1997年-第II相臨床試験 1999年-適応申請
2	エルイナレ- アスバラギナーゼ (プロトン)	急性リンパ性白血病 (英国)	急性リンパ性白血病	大腸菌株由来L-アスバラギナーゼは国内でも協和 発酵が製造発売し、急性リンパ性白血病に広く用 いられている。しかし、本剤は異種蛋白製剤のた め、アレルギー反応を起こしやすく、その際の代 替薬としてErwinia chrysanthemii株由来L-アスバ ラギナーゼであるエルイナレが必要である。

表3. その他造血幹細胞移植前処置薬として大量投与の早期承認を要望する薬剤

薬品名	商品名 (製薬メーカー)	用法	要望する用量拡大	国内での状況
1	シクロフォスファミド エンドキサン (シオノギ)	連日：100-200mg/日 間欠：300-500mg/週	悪性疾患：60mg/kgx2日 再不貧血：50mg/kgx4日	1996年-希少疾病医薬品に指定 現在治験終了し、申請準備中
2	ブスルファン (ワイズレダリー-武田)	連日：2-6mg/日	4mg/kgx4日	マブリン (1%) 散では量が多くなるため内服困難 よって、原末 (100%) をカプセルに詰め用いて いる。
3	チオテパ (住友)	3-15mg/日	300-400mg/m ² /日	
4	エトボシド ラステット (日本化薬)	60-100mg/m ² x5日	1,200-2,400mg/m ²	

厚生科学研究補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）

平成12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学 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および
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）

研究要旨 乳児気管支喘息、小児気管支喘息において少数ではあるが難治の症例がある。治療上ステロイドが効果的であるが、全身投与は長期にわたる場合はその副作用のため使用が制限される。ステロイドの吸入は年長児においては加圧噴霧型の製剤、あるいはドライパウダーの製剤で効果が確かめられているが、乳児もしくは幼小児に対してネブライザーを用いて使用できる製剤があれば有用であると考えられる。わが国において未市販である budesonide suspension の必要性に関し、日本小児アレルギー学会評議員に対してアンケート調査を行なった。76名中63名より回答があり、乳幼児気管支喘息長期管理においてステロイド吸入液の必要性があると回答したものは59名（93.7%）であった。この結果をふまえ、日本小児アレルギー学会理事長より、厚生省医薬安全局担当官に対し治験の開始等の要望を行なった。

A. 研究目的

小児のアレルギー疾患特に気管支喘息に対する治療成績の向上のため、吸入用ステロイドの使用が気管支喘息の病態すなわちアレルギー性炎症の存在を考えると重要となる。前年度の調査において、新薬に関する priority list の最上位 Pulmicort suspension[®]であった。このわが国において未市販であるブデソニド懸濁液の必要性について調査を行った。また、欧米における budesonide suspension に関する文献の調査を行ない、その有用性につき考察した。

B. 研究方法

日本小児アレルギー学会評議員に対しブデソニド懸濁液（budesonide suspension）吸入の必要性、使用経験の有無、使用が苦慮されるおよその症例数等についてアンケート調査を行なった。実際のアンケート内容は表1に示す。

文献調査は今回は極く少数のものにつき検討した。

C. 研究結果

評議員76名中63名より回答があった（表2）。乳幼児気管支喘息長期管理においてステロイド吸入液の必要性があると回答したものは59名（93.7%）であった。この中で、難治例には不可欠であるという意見、必要性を認めつつ、長期投与あるいは適応そのものについて慎重であるべき（乱用は戒めなければならない）との意見もあった。必要性があるとしたもののうち、これまでに実際に乳幼児気管支喘息の長期管理のためにステロイド吸入を用いたことが、よくあるものは11名（17.5%）で、たまにあるものは47名（74.6%）であった。過去に用いたことのあるものの圧倒的多数においては器具の性質上乳幼児には使用が困難である加圧噴霧型の製剤を用いていた。このよ

うな背景をふまえて、Pulmicort suspension®を試みてみたい症例を持っていると回答したものが 53 名 (84.1%) であった。

収集したいくつかの文献を、前年度も用いた、エビデンスの重みを評価する群別にしたがって分けると、グループ A-3 もしくは A-4 に該当すると考えられるものが 9 編、B-8 に該当すると考えられるものが 2 編、B-9 に該当すると考えられるものが 1 編、副作用に関するものが 3 編であった。なお、budesonide 懸濁液は既に世界で 58 カ国において承認済みであり、その中の主要国はスウェーデン、英国、フランス、ドイツ、米国である。

D. 考察

日本小児アレルギー学会評議員 76 名中アンケートに回答したものは 63 名であったが、そのうち 93.7%にあたる 59 名が乳幼児気管支喘息の長期管理上ステロイド吸入の必要性を認識し、これまでに実際に乳幼児に対してもステロイド吸入を行なったことのあるものは 58 名であり、難治の症例の治療におけるステロイドの重要性が明らかであった。さらにネブライザーを用いて吸入できる製剤がわが国においては存在しないため、既存の加圧噴霧型の beclomethasone dipropionate を、スプレーを用いたり、あるいはジェットネブライザーの嘴管のなかに噴霧して行なうなど、drug delivery system としてはどの程度吸入されているか判然としない方法でやむを得ず行なっている実情が明らかとなった。それぞれが持っている実際の症例数は 1~50 名とばらつきがあり、年間を通してそれほど多数ではないことが予想されるものの、時に生命の危険性がありうる乳幼児気管支喘息の長期管理上この budesonide 懸濁液は今後必須のものと考えられた。

文献上はいずれもその治療効果を検証するものであり、副作用に関しては、大量長期使用の影響について、わが国でも、今後検討すべき項目のひとつである。

E. 結論

特に難治である乳幼児気管支喘息の長期管理上ステロイドの吸入療法は必要であり、ネブライザーで吸入する製剤は特に有用である。諸外国にお

いては既に承認済みである。これらのことをふまえて、日本小児アレルギー学会理事長より、厚生省医薬安全局担当官へ、治験の開始などについて要望を行なった。

評価を行なった文献

A-3 または A-4

1. Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H, et al. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. *Acta Paediatr* 82: 547-551, 1993.
2. de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: A double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 98: 14-20, 1996.
3. Ilangovan P, Pedersen S, Godfrey S, et al. Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension. *Arch Dis Child* 68: 356-359, 1993.
4. Wennergren G, Nordvall SL, Hedlin G, et al. Nebulized budesonide for the treatment of moderate to severe asthma in infants and toddlers. *Acta Paediatr* 85: 183-189, 1996.
5. Curtis P. Comparison of prednisolone and nebulised budesonide in acute asthma in children: A pilot study. *Eur Respir J* 8 (Suppl 19): 470S, 1995.
6. Georgitis J. A study of once-a-day budesonide nebulising suspension (BNS) and placebo (PBO) in asthmatic children aged six months to eight years. *Chest* 112: 37S, 1997.
7. Grimfeld A, Lesbros D and study group. Long-term study of nebulised budesonide in young children with moderate to severe asthma. *Eur Resp J* 7 (Suppl 18): 27S, 1994.
8. Pedersen S and Hansen OR. Dose response relationships to nebulized budesonide in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 155 (Suppl): A268, 1997.
9. Pedersen S, Ramsgaard-Hansen O, Nikandes K. Budesonide suspension for nibulisation in children with asthma. *Eur Resp J* 2 (Suppl 8): 647S, 1989.

B-8

1. Hultquist C. Letter Lancet i: 380, 1989.
2. De Jongste JC, Duiberman EJ. Nebulised budesonide in severe childhood asthma. Lancet i: 1388, 1989.

B-9

1. Godfrey S, Avital A, Rosler A, et al. Nebulised budesonide in severe infantile asthma. Lancet ii: 851-852, 1987.

副作用

1. Wolthers OD, Pedersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double blind trial. Br Med J 303: 163-165, 1991.
2. Agertoft L and Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. Am J Respir Crit Care Med 157:178-183, 1998.
3. Reid A, Murphy C, Steen HJ, et al. Linear growth of very young asthmatic children treated with high-dose nebulized budesonide. Acta Paediatr 85: 421-424. 1996.

表 1. Pulmicort suspension® (budesonide 懸濁液) に関するアンケート

Pulmicort suspension (budesonide 懸濁液) の有用性に関しおたづねします。

1. 乳幼児気管支喘息の長期管理において、ステロイド薬を用いる必要性は

ある

ない

コメント (自由におかきください)

2. 乳幼児気管支喘息の長期管理のため、これまでにステロイドの吸入を用いたことがありますか？

ある

ない

あると御答えの方はどのような商品をどのように用いられましたか？

3. Pulmicort suspension を使用できるとしたら、試みてみたい症例をおもちですか？

ある

ない

あると御答えの方は何人くらいでしょうか、おおよその数を御答えください。

御回答有り難うございました。以下の番号にファックスを御願いたします。

(ファックス番号等、省略)

表2. 日本小児アレルギー学会評議員に対するbudesonide懸濁液に関するアンケート結果

評議員番号	乳幼児気管支喘息長期管理における吸入用ステロイドの必要性		乳幼児気管支喘息長期管理のためステロイド吸入を用いたことが			用いたことがあるときその商品	Pulmicort suspensionを試みてみたい症例		ある場合何人	その他
	ある	なし	よくある	たまにある	ない		ある	ない		
1	●			● (まれに)		BDPMDI, spacer	●		2~3	
2	●			●		BDPMDI, spacer	●		3~5	
3	●			●		Becotide液 (治療用), BDPMDI	●		1~2	
4		●			●			●		必要性を慎重に判断
5	●			●		Aldecin	●		<5	
6	●			●		BDPMDI, spacer	●		2	
7	●			●		BDPMDI, spacer; Pulmicort	●		2~3	
8	●			●		BDPMDI, spacer	●		1~2	
9	●			●		BDPMDI, し管, cup(spacer)	●		10~15	年長児でも
10	●			●		BDPMDI, spacer	●		2~3	
11	●			●		BDPMDI, babyhaler	●		20	
12	●			●		BDPMDI, babyhaler	●		3	
13	●			●		BDPMDI, spacer	●		10~15	
14	●			●		BDPMDI, babyhaler	●		5~10	
15	●			●		BDPMDI, babyhaler他	●		2	
16	●			●		BDPMDI, spacer(mask)	●		2~3	乳幼児以外でも
17		●			●			●		
18	●			● (まれに)			●		1~2	
19	●			●		Pulmicort suspension, BDP	●		5~10	必要不可欠
20	●			●		BDPMDI, spacer	●		10~15	
21	●			●		BDPMDI, Flutide	●		4~5	Flutideの小児適用を早期に
22	●			●			●		30~50	
23	●			●		BDPMDI(100)		●		fluticasone suspensionもある。いずれかの導入と同時に乱用への規制をどうするか。
24	●			●		BDPMDI, spacer	●		10~15	
25	●			●		BDPMDI	●		10~20	
26	●			●		BDPMDI, spacer	●		4~5	
27	●			●		BDPMDI, spacer	●		2~3	
28	●			●		BDPMDI, spacer	●		4~5	
29	●			●		BDPMDI, spacer	●		2~3	
30	●			●		BDPMDI	●		5~10	一般使用に際し、FDAの勧告と文献を周知させるべき
31	●			●		BDPMDI	●		5~10	
32	●			●		BDPMDI, spacer	●		10	
33	●			●		BDPMDI, spacer	●		5~10	特に喉嚨が強く長期に持続する例に
34	●			●		BDPMDI, spacer		●		効果は不明確であった
35	●			●		Aldecin AQ nasal+生食,Pulmicort	●		20	個人輸入には多大な労力時間エネルギーがいる
36	●			●		Aldecin AQ nasalし管に噴霧	●		2~3	early intervention
37	●			●		BDPMDI, spacer, し管に噴霧	●		5~8	難治化例には非敵しい
38	●			●		BDPMDI, spacer		●		
39	●			●		BDP	●		5~6	個人輸入には限界がある
40	●			●		BDPMDI, spacer	●		3~5	
41	●			●		BDPMDI, 水溶性プレドニン	●		2~5	
42	●			●		BDPMDI, spacer		●		
43	●			●		BDPMDI	●		10~20	
44		●		●		BDPMDI, spacer	●		1~2	
45	●			●		BDPMDI, spacer	●		5~10	
46	●			●		リンデロン注 (ネブライザー)、Flutide	●		3~5	
47	●			●		BDPMDI, spacer	●		5~10	
48	●			●		BDPMDI	●		5~6	
49	●			●		BDPMDI, spacer	●		5~6	イタリアではBDP吸入液を使用。その導入の見直しは？
50	●			●		Aldecin AQ, リンデロン点眼、プレドニン、デカドロン、Pulmicort suspension	●		10~20	
51	●			●			●		5	
52	●			●		BDPMDI, spacer		●		
53	●			●			●		10~20	
54	●			●		BDPMDI, spacer	●		4~5	必須の薬剤となるであろう
55	●			●		BDPMDI, spacer	●		5~10	
56	●			●		BDPMDI噴管に噴霧		●		過去に2名いた 市販を期待するが、有用性は限られたものである。 Pulmicort suspensionのデリバリーシステムが完成されたものでないことに留意すべき。
57	●			●		BDPMDI, spacer	●		3~5	
58	●			●		BDPMDI, spacer		●		
59	●			●		BDPMDI, spacer	●		10	
60	●			●		BDPMDI	●		2~3	
61	●			●			●		2~3	
62	●			●		BDPMDI, spacer	●		5	
63		●			●			●		
合計	59 93.7%	4 6.3%	11 17.5%	47 74.6%	5 7.9%		53 84.1%	10 15.9%		

厚生科学研究補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）

平成12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学 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「至急市販を必要とする医薬品：ミトコンドリア病、ウイルソン病
およびメンケス病治療薬」

（小児医薬品調査研究班代表委員）

（研究協力者）	青木 継稔	（東邦大学医学部第二小児科）
	伊藤 道德	（徳島大学医学部小児科）
	山口 之利	（東邦大学医学部第二小児科）
	吉田 一郎	（久留米大学医学部小児科）

研究要旨 平成10・11年度において、先天代謝異常学会関連領域の適応外医薬品の調査を行い、リストアップされたもののうち、(1)ミトコンドリア病に対するジクロロ酢酸ナトリウム・ビタミンB1併用法、(2)ウイルソン病に対する亜鉛薬とテトラチオモリブデート、(3)メンケス病に対するヒスチジン銅非経口投与薬、について調査・研究を行った。

A. 研究目的

先天代謝異常症あるいは遺伝性代謝性疾患は種類が多く、数千種類に及ぶがそのほとんどは、治療困難であり、いわゆる「難病」に指定されているものが多い。一つ一つの疾患は、その発症頻度が出生約1万人～数十万人に1人であり、稀なものである。しかし、遺伝性の難病であっても、先人達の研究により医薬品で治療されたり、発症予防されたりすることが可能な疾患もある。また、疾患によっては根本的な治療はないが患児（者）のQOLを高め、延命効果や症状の改善をもたらす医薬品がある。今回は、(1)ミトコンドリア病におけるジクロロ酢酸ナトリウム（DCA）・ビタミンB1(B1)併用療法、(2)ウイルソン病に対する①亜鉛薬（Zn）と②テトラチオモリブデート（TTM）、(3)メンケス病に対するヒスチジン銅（非経口注射薬）、について調査・研究を行い、早急に市販される必要性等について検討した。

B. 研究方法

研究代表委員および研究協力者は、それぞれ専門的立場から、(1)ミトコンドリア病（伊藤道德）、(2)ウイルソン病（山口之利、青木継稔）、(3)メンケス病（山口之利、青木継稔）の治療薬について調査・研究を行った。ミトコンドリア病は、DCA・B1療法について、ウイルソン病は、Zn薬とTTMについて、メンケス病は、ヒスチジン銅について、文献検索および実際の使用成績等を調査した。これら医薬品の使用は、各病院の倫理委員会の承認を受けて家族あるいは本人の承諾（説明と同意）を得た症例のみとした。

C. 研究結果

1. ミトコンドリア病

(1) DCA投与について

① 投与量：徳島大学案により50mg/kg/回および25mg/kg/回をプロトコールに基づいて投与する。血中（可能ならば髄液中）DCA濃度（200あるいは150μg/ml以下）を指標と

して投与量を調節することが必要である。

- ② 投与経路：原則として経口投与する。経口投与不能な場合は滅菌後静注（初期投与量は経口と同じ 50mg/kg/回）することもある。
- ③ 適応疾患：先天性高乳酸血症（ピルビン酸脱水素酵素 PDH 欠損症）、ミトコンドリア脳筋症（MELAS など）とする。
- ④ 副作用：血中 DCA 濃度高値による活動性の低下、DCA 投与後の乳酸/ピルビン酸比増加によるケトーシス、可逆性の末梢神経障害が報告されている。
- ⑤ DCA の入手：現在、わが国ではプロトコールにある試薬として購入して使用する以外はない。米国の治験が進み承認されれば、個人輸入が可能となるかも知れない。

(2) ビタミン B1 の併用について

- ① DCA 投与時は、PDHC の活性化に伴う相対的な B1 不足が知られ B1 併用が必須である。
- ② 投与量：研究者による相違するが、150mg/日とし、経口投与を行うが経口投与不能な場合に輸液中に常用量の数倍を投与する。
- ③ 先天性高乳酸血症のなかに、ビタミン B1 反応性のもの（とくにビタミン B1 反応性 PDHC 異常症）があるため、DCA 投与前にまずビタミン B1 を試みるとよい。

(3) DCA ・ B1 併用療法プロトコール（徳島大学案）

- ① 治療開始前に血中・髄液中の乳酸とピルビン酸を測定する。
- ② ビタミン B1（フルスルチアミン；アリナミン F 150mg/日、分 3 回）を投与する。
- ③ Na-DCA（東京化成工業 KK 製特級；# D 1719 TCI-GR）：50mg/kg を 12 時間毎に 3 回投与する。
- ④ 初回 Na-DCA 投与後、1、2、4、6 および 12 時間後 DCA 測定用血清 0.5ml を採取し、-20℃凍結保存する。
- ⑤ 3 回目投与 2 時間後に DCA 測定用血清と髄液それぞれ 0.5ml の採取による乳酸・ピルビン酸の測定を行う。
- ⑥ 以後、Na-DCA の投与量を半減し、Na-DCA 25mg/kg/回を 12 時間間隔で経口投与する。
- ⑦ Na-DCA 25mg/kg/回を 3 回投与後 2 時間

に DCA 測定用血清 0.5ml の採取および血中乳酸・ピルビン酸の測定を行う。

- ⑧ 以後、3 日間隔で Na-DCA 投与 2 時間後に DCA 測定用血清 0.5ml の採取および血中乳酸・ピルビン酸の測定を行う。また 2 週間隔で DCA 測定用髄液 0.5ml の採取および髄液中乳酸・ピルビン酸の測定を行う。
- ⑨ 血中・髄液中の乳酸・ピルビン酸値、血清・髄液中 DCA 濃度を参考に、Na-DCA の投与量を増減して維持量を決定する。

(4) 臨床効果について

以上の DCA ・ B1 併用療法は、PDH 欠損症、MELAS、Leigh 脳症、Pearson 病などで有効とされ、とくに MELAS の有効性が証明され、血中・髄液中乳酸値の低下および明らかな臨床症状の改善が報告されている。

2. ウイルソン病

ウイルソン病は、D-ペニシラミン（メタルカプターゼ R）と塩酸トリエンチン（メタライト R）の 2 種類の銅キレート薬がわが国において薬価収載され、市販されている。またこれらの銅キレート薬は 2000（平成 12）年 4 月から 30 日投与の承認がなされた。今回は、銅吸収阻害薬としての Zn 薬と細胞内蓄積銅を直接除去し胆汁中に排泄されるといわれる TTM（テトラチオモリブデート；MoS4）について検討した。

(1) Zn 薬について

- ① 種類：硫酸亜鉛、酢酸亜鉛およびグルコン酸亜鉛などがある。FDA（Food and Drug Administration）は、1977 年にウイルソン病治療薬として酢酸亜鉛（Zinc acetate）を承認した。Galtin（Gate）R：米国。
- ② 薬理作用：Zn 薬は、食事中的銅を競合的に吸収を阻害することを利用する。
- ③ ウイルソン病の病期と Zn 薬投与：ウイルソン病治療維持期、発症前患者（スクリーニングで発見された症例を含む）、妊婦中に患者などに単独使用あるいは銅キレート薬と併用する。
- ④ 投与量および投与方法：投与量は、3～7mg/kg/日（Zn 量として）を食直前あるいは食事中・食直後に経口投与する。したがって、毎食後であり 1 日 3 回が原則であるが、小児におい

ておやつ直後にも少量服用する必要がある。銅キレート薬との併用する場合は、Zn 薬 1 日食後 3 回と空腹時キレート薬服用 1 日 2～3 回があり、1 日 5～6 回の服薬が必要となる。

- ⑤ 副作用：約 10% の患者に腹部不快感を訴えることがあるが継続可能である。重大な副作用の報告はない。
- ⑥ 臨床効果：ウイルソン病の急性期には無効であるが、症状が安定した維持期、妊婦中のウイルソン病患者、発症前の小児を中心とする患児に単独投与（長期）で有効との報告がある。わが国では、維持期に有効あるいは銅キレート薬の併用で有効との報告がある。

(2) TTM について

- ① 銅除去および薬理作用：1989 年、Walshe により TTM が新しい銅キレート薬として、Wilson 病患者に初めて用いられ、その後欧米において第 3 の Wilson 病治療キレート薬として臨床応用されていて、本症の神経症状を有する例の第一選択薬としたいとする報告も出現しているが未承認である。TTM の除銅効果は強力であり、肝細胞中に取り込まれ（D-ペニシラミンや塩酸トリエンチンは肝細胞に取り込まれないとされる）、積極的に除銅するが恐らく消化管に排泄されるものとされているが詳細は今後の検討課題である。
- ② 投与方法：経口投与されるが、経静脈投与も行われる。食後 3 回と食間空腹時 3 回の 1 日 6 回経口投与される。
- ③ 投与量：1.6～2.9mg/kg/日（90～220mg/日あるいは 208 ± 79 mg/日）が経口投与される。経静脈投与量として筆者らは、0.25～0.5mg/kg/回を 1 日 2 回とし、週 3 回投与した。
- ④ 投与期間：8 週間として、その後は亜鉛薬あるいは他の銅キレート薬へ移行する。
- ⑤ 臨床効果：Brewer らは 39 例の神経症状を有する Wilson 病症例に TTM の初期治療を行い、35 症例に明らかな神経症状の改善を認め、残りの 4 例の内 3 例は不変、1 例に悪化を認めたという。
- ⑥ 副作用：Brewer らの報告では 1 例に貧血、可逆性汎血球減少症をきたしたという報告があ

る。筆者らの経静脈投与 3 例全例に肝機能障害、1 例に汎血球減少症を認めたため TTM は経口投与の方が良いように思われた。

- ⑦ その他：TTM は経口投与することにより食事時の銅とキレートし腸管における銅吸収阻害効果を有する。

3. Menkes 病（メンケス病）

メンケス病は X 連鎖劣性遺伝性の銅代謝異常症である。特徴的な毛髪（kinky hair）、進行性中枢神経障害、骨病変などにより 3 歳までに不幸な転帰をとる。重症型（古典的メンケス病）から極軽症型（Occipital horn 症候群）まで臨床病型がある。病因は、腸管による銅吸収障害があり生体内銅欠乏状態を呈することによる。したがって、本症患者には早期から非経口的銅投与が行われる。中枢神経障害に無効といわれるが新生児期か、胎生期から治療すると中枢神経障害の発生を抑制することができるとの報告がある。非経口銅投与による延命効果が期待される。硫酸銅や酢酸銅の点滴静注がなされるが血管の脆弱性があり静脈内投与が困難なとき EDTA-銅あるいはヒスチジン銅が筋注あるいは皮下注される。今回は最近、注目され多用されるヒスチジン銅について検討した。

(1) ヒスチジン銅

- ① ヒスチジン銅製剤：ヒスチジン銅は薬価未収載であり、特級試薬を用いて用時溶解調整（無菌的に）して使用する。
- ② 投与方法および投与量：皮下注・筋注あるいは点滴静注する。皮下注・筋注は 1 回量を注入するが、点滴静注は他の輸液剤（5%ブドウ糖液、生理食塩水など）に溶解して数時間かけて緩徐に行う。投与量は、銅量として $90 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ （ $70 \sim 150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ ）あるいは $200 \sim 1,000 \mu\text{g}/\text{日}$ を 1 日 1 回、週 2～3 回投与する。
- ③ 指標：血清銅 $60 \sim 90 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、血清セロプラスミン $15 \sim 20\text{mg}/\text{dl}$ を目安として、銅量を調節する。
- ④ 臨床効果：可能な限り早期に投与するとよいと言われている。胎内あるいは新生児期に治療を開始すると中枢神経症状の出現を予防することが可能とされる。Sarker らは生後 1 ヶ月以

内に治療を開始した2例の本症患者が16歳と6歳になったが神経症状がないと報告している。一般には、中枢神経症状の進行阻止が期待されるが、改善しない。毛髪異常、骨病変や易感染傾向には有効とされ、延命効果と患者のQOLの向上に有用であるとされる。血清銅や血清セルロプラスミン値が上昇する。

- ⑤ 副作用：急速な静脈内投与により溶血をきたすことがあり、長期投与により腎に銅過剰蓄積による腎尿細管機能障害をみることがある。

D. 考察

先天代謝異常症に含まれる疾患は非常に多くのものがあるが、一つ一つの疾患の頻度は極めて低い。遺伝性疾患であり、現状において治療困難なものが多い。しかし、一部の疾患は医薬品の投与によって治療されたり発症予防が可能である。また疾患によっては根治的な治療でないが延命効果や症状の軽減およびQOLの向上をもたらす医薬品がある。

今回は、わが国において薬価未収載であるが国際的に適応が確立され、わが国においても臨床応用されている疾患として、(1)ミトコンドリア病、(2)ウイルソン病、および(3)メンケス病の薬物療法について詳細に検討した。

ミトコンドリア病治療法は、わが国において徳島大学医学部小児科のグループが多くの症例を対象として、DCA・B1併用療法の有効性を実証した。さらに、全国多施設における同一プロトコールによる治療成績も有効性が証明された。DCAは経口投与が可能であり副作用・安全性の問題を研究しながら至急に承認する必要がある。ビタミンB1は、本症に対しての適応の承認がなく適応拡大を希望する。

ウイルソン病の治療は、D-ペニシラミンが第一選択薬とされているが、約25%に重大な副作用の出現が知られていて生命の危険を招くような自己免疫性疾患を来すこともある。塩酸トリエンチンは、現在わが国においてD-ペニシラミン不耐ウイルソン病患者への適応であるが神経型ウイルソン病に有効なこともあり、一時増悪をみることがほとんどないため、D-ペニシラミンとともに第一選択薬とすべきであると考え。亜鉛剤は、

副作用がほとんどないために、維持期のウイルソン病に有効とされ、さらに銅キレート薬と併用することにより銅キレート薬の副作用発現の軽減（投与量の減量による）を図ることが考えられている。TTMは、究極の銅キレート薬であり、極めて確実に速効的な除銅効果があり神経型ウイルソン病の症状改善が従来の銅キレート薬と比較して優れていると推定される。副作用の問題も考慮すべきであるがわが国においても開発あるいは承認をすべき薬品と考える。

メンケス病の治療は、非経口的銅投与が今のところ最も良い方法であろう。生後1ヵ月以内の早期診断・早期治療は中枢神経症状の発現を抑制することが期待される。それ以降においても、延命効果や患児のQOLの向上に極めて有用であり早期の認可が必要と考える。

しかし、これらの医薬品はいずれも稀用医薬品であり、収益性に乏しい。財政面での政府の援助が第3セクター方式による方法にて製薬メーカーとの共同にて開発市販することが必要である。

E. 結論

今年度は、先天代謝異常症およびその関連領域疾患における適応外使用医薬品のうち、(1)ミトコンドリア病におけるDCA・B1併用療法、(2)ウイルソン病におけるZn薬とTTMの有効性、および(3)メンケス病におけるヒスチジン銅の効果等について調査・研究した。

その結果、ミトコンドリア病のDCAは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おり、わが国における臨床的応用例について有効性が証明されているため至急薬価収載・保険適用が望まれる。また、ミトコンドリア病のビタミンB1大量投与は単独あるいはDCAとの併用で有効性が証明されているため、ミトコンドリア病へ適応拡大すべき医薬品である。ウイルソン病におけるZn薬とTTMの有用性およびメンケス病におけるヒスチジン銅の有効性が認められ、患者の治療に必要であり、国際的に適応が示され、わが国においても早急に薬価収載・保険適用されるべき医薬品である。

文献（必要最小限とする）

- 1) 内藤悦雄, 伊藤道德, 横田一郎, 西條隆彦, 松田純子, 黒田泰弘: 培養リンパ球を用いたミトコンドリア DNA 異常症の診断およびその臨床像. 日本小児科学会雑誌 101: 1354-1359, 1997.
- 2) Kuroda Y, Ito M, Naito E, Yokota I, Matsuda J, Saijo T, Kondo S, Yoneda Y, Miyazaki M, Mori K, Iwamoto H: Concomitant administration of sodiumdichloroacetate and vitamin B1 for lacticacidemia in children with MELAS syndrome. *J Pediatr* 131: 450-452, 1997.
- 3) 内藤悦雄, 伊藤道德: 先天性高乳酸血症の治療: ジクロロ酢酸ナトリウム療法. 日本先天代謝異常 学会雑誌 13: 305-310, 1997.
- 4) 黒田泰弘, 内藤悦雄, 伊藤道德: MELAS におけるジクロロ酢酸治療. *小児内科* 30: 1548-1551, 1998.
- 5) Brewer GJ: Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 223: 39-46, 2000.
- 6) Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Hedera P, Fink JK, Kluin KJ: Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology* 31: 364-370, 2000.
- 7) Hoogenraad TU, Koevoet R, De Ruyter Korver EGWM: Oral zinc sulfate as long-term treatment in Wilson's Disease (hepatolenticular degeneration). *Eur Neurol* 18: 205-211, 1979.
- 8) Hoogenraad TU, Van den Hamer CJA, Koevoet R, De Ruyter Korver EGWM: Oral zinc in Wilson's. *Lancet* 2: 1262-1263, 1978.
- 9) 青木継稔: Wilson 病の薬物療法. *薬事日報* 2090: 17-25, 2000.
- 10) Brewer GJ, Dick RD, Yuzbasiyan Gurkin V, Tanakow R, Young AB, Kluin KJ: Initial therapy of patients with Wilson's disease with tetrathiomolybdate. *Arch Neurol* 48:42-47, 1991.
- 11) Brewer GJ, Johnson V, Dick RD, Wang Y, Kluin KJ, Fink Jk, Brunberg JA: Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: II Initial therapy in 33 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol* 53: 1017-1025, 1996.
- 12) 清水教一, 富士川善直, 岡田麻里, 山口之利, 加藤尚之, 青木継稔: Wilson 病の TTM 療法. *小児科* 40: 1246-1250, 1999.
- 13) 富士川善直, 風間浩美, 山口之利, 清水教一, 加藤尚之, 鈴木和夫, 青木継稔: Wilson 病症例に対する Tetrathiomolybdate(TTM)の治療効果に関する研究—本邦初の臨床応用例—. *Biomed Res Trace Elements* 8(3): 255-256, 1997.
- 14) WalsheJM: Tetrathiomolybdate (MoS 4) as an "anticopper" agent in man. In: Scheinberg IH, Walshe JM, eds, *Orphan Disease and Orphan Drugs*, Manchester University Press, pp. 76-85, 1985.
- 15) Sherwood G, Sarkar B, Sass-Kortsak A: Copper histidinate therapy in Menkes'disease: Prevention of progressive neurodegeneration. *J Inherit Metab Dis* 12 393-396, 1989.
- 16) Sarkar B: Early copper histidine therapy in classic Menkes disease. *Ann Neurol* 41: 134-137, 1997.
- 17) Tumer Z, Horn N, Tonnensen T, Christodoulou J, Clarke JTR, Sarker B: Early copperhistidine treatment for Menkes disease. *Nature Genet* 12: 11-13, 1996.
- 18) Kodama H, Murata Y, Kobayashi M: Clinical manifestations and treatment of Menkes disease and its variants. *Pediatrics Int* 41: 423-429, 1999.

厚生科学研究補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）
平成12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学 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「小児腎臓病専門医の off label 薬品に対する意識調査」
（小児医薬品調査研究班代表委員）
村上 睦美 （日本医科大学小児科教授）

研究要旨 小児腎臓病専門医として日本小児腎臓病学会評議員を対象に行ったアンケート調査により、off-label 薬品に対する意識調査を行った。このような現状において日本小児腎臓病学会会員に対する off-label 薬品についての知識の普及活動の必要性が示唆された。

A. 研究目的

現在、小児科領域で広く用いられている治療参考書「今日の小児治療指針、第12版、第16章：腎・泌尿器疾患」では薬物療法が記載されている疾患数は31であり、使用が推奨される薬品数は48種類である。これら48種の中の15種の薬品では、添付書類にその疾患が適応として記載されていない。特に糸球体腎炎においてはこの傾向が強く、推奨されている15種の薬品で添付書類に適応として記載されているものは3種類に過ぎない。さらにこれら15種の薬品の中の11種では小児に対する安全性が確立されていない。

このような現状において、小児腎臓病の専門家が実際にどのような薬品をどの程度用いているか、また off-label 薬品問題に対してどのような考えを持っているかを知る目的で日本小児腎臓病学会評議員を対象にアンケート調査を行った。

B. 研究方法

小児腎臓病専門医として日本小児腎臓病学会評議員61人を対象にアンケート調査により、off-label 薬品に対する意識調査を行った。アンケートとしては、現在、小児科領域で広く用いられている治療参考書「今日の小児治療指針、第12版、第16章：腎・泌尿器疾患」に記載されている医

薬品の使用頻度、及び適応拡大を希望する医薬品の記載を郵便法によって依頼した。

C. 研究結果

小児腎臓病の専門家が小児の腎臓病に用いている薬品の使用頻度については50人（82.0%）、適応拡大の希望については41人（67.2%）から回答が得られた。また、off-label 医薬品、orphan drug について意見を記載した専門医は21人（34.4%）であった。得られた結果を表に示した。これら小児期の腎臓病、特に糸球体腎炎に対して投薬が推奨され、多くの小児腎臓病の専門家が用いている薬品の大多数が適応外であった。また、小児期腎尿路疾患に用いられている薬品の大多数が、小児等に対する安全性が確立されていなかった。

これらへの対策としては、小児腎臓病の専門家は日本小児科学会などの公的機関が取り組むことを希望していた。

D. 考察

このアンケート調査の結果は、同時に off-label 薬品に対して積極的な意見を持つ日本小児腎臓病学会評議員が少ないことを示していた。また、off-label 薬品を使用していることに対する問題