

意識が乏しい印象が得られた。

off-label 医薬品, orphan drug についての意見としては, 保険適応外の薬品は収支が悪くなった保健組合が多くなっている現在では査定される危険がある, とするものから, 小児に適応がない薬でも実際的には保健でカットされることはない, とするものまで両極端の意見がみられた。しかし,

全体としては後者が優位を占めていた。

#### E. 結語

このような現状において日本小児腎臓病学会に対しては, 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。今後, 学会が一体になってこの問題に取り組むことが期待される。

表. 小児腎臓病の専門家が小児の腎臓病に用いている薬品, 使用頻度, 及び適応の拡大を希望している薬品

	使用頻度 (n=50)			腎臓病への適応拡大を希望する薬品 (n=41)
	高い	中等度	低い	
1. 血小板凝集阻止薬				
1) Dipyridamole	43	7	0	35
2) Dilazep HCl	17	15	12	17
3) Ticlopidine HCl	2	6	35	5
2. 抗凝固薬				
1) Warfarin	29	19	2	30
2) Heparin	17	18	10	23
3. 免疫抑制薬				
1) Cyclophosphamide	29	19	2	35
2) Mizoribine	27	20	3	27
3) Ciclosporin	32	8	0	30
4) Azathioprine	13	24	9	22
4. 降圧薬				
1) Ca拮抗薬	27	16	5	23
2) ACE 阻害薬	44	3	2	35
5. 高脂血症薬				
1) Pravastatin Sod	13	18	17	19
2) Sinvastatin	4	19	26	13
3) Probucol	6	17	27	12
6. NSAIDs	4	8	33	5

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

## 8. 日本小児内分泌学会

研究課題 「小児薬理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（国立小児病院内分泌代謝科 医長、  
小児医療研究センター内分泌代謝 研究部長）

（研究協力者）横谷 進（虎ノ門病院小児科 部長）

藤枝憲二（旭川医科大学小児科 教授）

西 美和（広島赤十字原爆病院小児科 部長）

立花克彦（神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科 部長）

長谷川行洋（都立清瀬小児病院内分泌代謝科 医長）

**研究要旨** 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）として、日本小児内分泌学会で priority list のトップに取り上げた diazoxide に関して、ジェリング・プラウ社が厚生省審査管理課に状況説明に行ったが、20年前の動物実験の指示がクリアされていないので、現状では承認できない旨返答があった。しかしながら、すでに diazoxide は 20年以上もヒトに投与されており、その有効性と安全性を収集するので、日本小児内分泌学会として認めてほしいと要請した。

それに対して確答は得られていないが、ジェリング・プラウ社の要請をうけて調査票を作成し、約 85 施設 120 名の患者データの収集を行うことになり、ジェリング・プラウ社が 8 月末より調査票の配布を開始し、すでに約 60 名のケースカードを収集した。

### A. 研究目的

高インスリン血症による低血糖症に対する治療薬である diazoxide は、我が国においては 20 年前にジェリング・プラウ社が開発を断念した。しかしながら、高インスリン血症による低血糖症に対して他に治療薬がないため、ジェリング・プラウ社が手配して当時ジアゾキサイド委員会代表世話人の一色玄先生が一括して個人輸入し、必要な主治医のもとに配布している。この diazoxide を、正式の治療薬として厚生省に承認してもらうことが目的である。

### B. 研究方法と C. 研究結果

平成 12 年 1 月 28 日付けで研究開発振興課長あてに、日本小児内分泌学会より要望書を提出した。その後、ジェリング・プラウ社が審査管理課に呼ばれて状況説明したが、6 月 2 日日本小児内分泌学会薬事委員田中敏章とジェリング・プラウ社の薬事部長と開発本部次長が審査管理課に呼ばれ、20 年前の動物実験の指示がクリアされていないので、現状では承認できない旨返答があった。しかしながら、すでに diazoxide は 20 年以上もヒトに投与されており、その有効性と安全性を収集するので、認めてほしいと要請した。

それに対して確答は得られていないが、シェリング・プラウ社の要請をうけて調査票を作成し、患者データの収集を行うことになり、シェリング・プラウ社が8月末より表1、2等の調査票の配布を開始し、約60名のケースカードを回収した。

#### D. 考察

高インスリン血症による低血糖症は、適切に治療されないと患者が死亡したり、重症の精神発達障害を残す重篤な疾患であり、難治性の場合にはdiazoxideか膵臓切除しか治療法がない。厚生省審査管理課も、過去の経過にこだわらず、早急に認可するような方策を考えていただきたい。

表 1. Diazoxide 症例調査表

氏名(イニシャル)	生年月日	年	月	日生	カルテ番号			
診断名								
合併症								
診断時								
年齢	歳	ヶ月	身長	cm	体重	kg	知能検査	IQ・DQ=
血糖	(平均値)	mg/dl		(変動域)	~	mg/dl		
インスリン	(平均値)	μ U/ml		(変動域)	~	μ U/ml		
低血糖の回数	回/日							
検査事項	Diazoxide 投与前				Diazoxide 投与中			
肝機能	( 年 月 日) TP: , T-bil: , GOT:				( 年 月 日) TP: , T-bil: , GOT:			
甲状腺機能	( 年 月 日) GPT: , Al-p: , LDH:				( 年 月 日) GPT: , Al-p , LDH:			
	( 年 月 日) T3; , T4: , TSH:				( 年 月 日) T3; , T4: , TSH:			
副腎皮質機能	( 年 月 日) ACTH: pg/ml, Cortisol: μ g/dl				( 年 月 日) ACTH: pg/ml, Cortisol: μ g/dl			
ブドウ糖負荷	( 年 月 日) 0 30 60 120 180 血糖 インスリン				( 年 月 日) 0 30 60 120 180			
成長ホルモン 分泌能	( 年 月 日) 負荷試験 GH前値: ng/ml 頂値: ng/ml				( 年 月 日) 負荷試験 GH前値: ng/ml 頂値: ng/ml			
ロイシン負荷	( 年 月 日) 0 10 20 30 40 50 血糖 インスリン							
Diazoxide 治療前の医療								
	方 法	期 間	効果	血糖値	低血糖回数			
食事療法		年 月 日 ∫ 年 月 日		~ mg/dl				
輸液療法		年 月 日 ∫ 年 月 日		~ mg/dl				
ステロイド		年 月 日 ∫ 年 月 日		~ mg/dl				
膵 切 除		年 月 日		~ mg/dl				

表2

Diazoxide 投与	開始日	約1ヶ月後	約3ヶ月後
	年 月 日	年 月 日	年 月 日
身長	cm	cm	cm
体重	kg	kg	kg
投与量 投与回数	mg 回/日	mg 回/日	mg 回/日
血糖値 最高/最低 平均値	(mg/dl) /	(mg/dl) /	(mg/dl) /
低血糖	回/月	回/月	回/月
インスリン 最高/最低 平均値	( $\mu$ U/ml) /	( $\mu$ U/ml) /	( $\mu$ U/ml) /
併用療法 投与方法 投与量			
臨床検査 異常	無 有 ( )	無 有 ( )	無 有 ( )
Diazoxide 投与	約6ヶ月後	約1年後	約2年後
	年 月 日	年 月 日	年 月 日
身長	cm	cm	cm
体重	kg	kg	kg
投与量 投与回数	mg 回/日	mg 回/日	mg 回/日
血糖値 最高/最低 平均値	(mg/dl) /	(mg/dl) /	(mg/dl) /
低血糖	回/月	回/月	回/月
インスリン 最高/最低 平均値	( $\mu$ U/ml) /	( $\mu$ U/ml) /	( $\mu$ U/ml) /
併用療法 投与方法・ 投与量			
臨床検査 異常	無 有 ( )	無 有 ( )	無 有 ( )

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

## 9. 日本小児感染症学会

研究課題「小児感染症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）

阿部 敏明 （帝京大学医学部小児科教授）

（研究協力者） 内山 聖 （新潟大学医学部小児科教授）

**研究要旨** 感染症に罹患した小児への治療薬は厚生省の認可を受けていないものが多い。その使用は医師の責任においてなされているが、診療の現場ではそのことを意識せずに処方されている。日本小児感染症学会の運営委員に実際の診療の場での適応外薬物に関するアンケートを通して現状の把握と医師の認識を高めるための調査を実施した。今年度も約半数の委員からの回答を得たが、適応外使用の薬物を使用していることを認識していない場合が認められた。また、新しい薬物で成人のみに適応が取得できている場合にはその適応の拡大をを望む委員が目立っていた。今後は、現在頻用されている薬物に関して十分な調査をしてその薬物をリストアップすることが必要である。

### A. 研究目的

小児感染症領域における薬物使用は、他の領域と同様に多くの問題点を抱えている。実際に使用されている薬物は、いわゆる適応外使用薬物であり、医師の個人的責任に応じて患者に使用されている。また、新しく開発された薬物で、小児にも使用しなければならない場合でも小児を対象としないで成人のみを対象として臨床治験が計画される場合が多い。このような状況を招いているのは、企業側の利益追求の考えと共に、小児科医師の組織の低さに負う所が大きいと考えられる。本研究では、日本小児感染症学会会員に本問題の重要性を認識させ、状態の改善を図る方策を考え、さらに、本領域で実際に適応外使用されているまたは今後開発される薬物の中で重要な薬物を選び子どもへの適正使用できるようにするための働きかけを関係諸機関に行いその改善を図ることを目的とする。そのために、本研究の問題点を本学会の運営委員会ならびに総会で報告し、討論を引き起こ

してきた。また、平成10年度及び平成11年度にも日本小児感染症学会の運営委員全員にアンケートを実施し問題点を検討してきた<sup>1, 2)</sup>。

### B. 研究方法

平成10年度、平成11年度と実施してきた方法を今年度も実施する

- 1) 日本小児感染症学会運営委員全員に適応外使用薬物、学会として応援すべき開発中の薬物を挙げてもらう。
- 2) あげてもらった適応外薬物の使用状況を調査する。
- 3) 抗インフルエンザ薬の治験支援

### C. 研究結果

1)、2) 運営委員 45名中 23名の回答を得た。平成10年度、平成11年度との大きな違いは運営委員の本問題への理解が深まり適切な回答が寄せられるようになってきた。表1、2に今回

のアンケート結果とその纏めを示す。適応外使用の薬物としては、シンメトリルに関心が高い。また、平成 10、11 年度には提示されなかったワクチン、リバビリンやメロペンを開発応援薬として新たに挙げられていた。

3) ノイリミニダーゼ阻害薬が成人を対象として厚生省の認可が下りたことを受けて、小児使用の要件を満たす検討をする治験の実施の要望書を厚生省と 2 社に提出したが、その結果、2 社で 2000-200 に亘る流行シーズンに実施された。

アマンタジンの学会員への使用状況のアンケートを表 3 にしめす。使用量、3-5mg/d、上限は 100mg/d、使用日数は 3-5 日、開始年齢は 0 歳、1 日の使用回数は 2-3 回/d であった。

#### D. 考察

三年間に亘って日本小児感染症学会運営委員にアンケートを実施した。アンケートの回収率は 60% には達しなかった。その原因として、運営委員の本問題に対する関心と興味の低さが考えられる。しかし、運営委員は臨床系と基礎系の研究者からなっているので、このような問題には基礎系の研究者には解答しにくかったとも思える。しかし、臨床系の研究者の中にも、小児への薬剤使用の問題を十分に理解していない研究者の存在が

明らかとなった。また、某小児病院の薬剤部の担当者に問い合わせたところ、その小児病院では適応外使用の薬剤の存在は日常診療には障害は感じていないという回答を得た。この状況は、私達の本問題の敷衍が不十分であったことによる。今後は、さらに機関誌などを通して問題点の会員への浸透を図る予定で有る。

アマンタジンの適正使用化には、当該製薬会社の担当責任者は小児への使用は外国の情勢を勘案しながら進めていると発言するが、第一線の MR は今後は老人へ使用適応を拡大し、小児への発売は積極的には進めないと発言している。

#### 文献

1. 阿部敏明：厚生科学研究費補助金（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），平成 10 年度研究報告書 1999, pp. 125-127
2. 阿部敏明：厚生科学研究費補助金（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），平成 11 年度研究報告書 2000, pp. 182-185

表 1. 平成 12 年度に実施した運営委員へのアンケート調査

運営委員	オフラベル医薬品	国内治験	国外治験
1	シンメトリル	タミフル	
2	シンメトリル	ワクチン (MMR, MR, HIB, JAPB, 不活化ポリオ)	
3	シンメトリル	タミフル、リレンザ	
4	シンメトリル	タミフル	ザイボックス
5	シンメトリル、	ワクチン (HIB, インフルエンザ)、タミフル、ニューキノロン、	リバビリン
6	シンメトリル、		
7	シンメトリル、エイムゲンR、リレンザR、ニューキノロン、ガスターR	タミフル、シンソルブ、不活化ポリオ、HIBワクチン、	ワクチン (髄膜炎菌、腸チフス、肺炎球菌)、抗マラリヤ薬
8	シンメトリル、ガンシロビル、フォスカルネット、ラミブジン、アンフォテリシンB、アルベカシン、インタフェロンα、β、γ	アンピゾーム、タミフル、AZT、ワクチン (不活化ポリオ、肺炎球菌、HIB、ロタ)、リバビリン、パリビズム、	
9	シンメトリル、ニューキノロン、ザナミビル、	タミフル、ニューキノロン	

10	シンメトリル、ピラマイド、	リバピリン	
11	シンメトリル、フォスカビル、 リレンザ		リバピリン、バラシクロビル
12	シンメトリル、ホスカルビル		
13	シンメトリル、ラミブジン		
14	タゴシッド、メロベン、バラシ クロビル	ペンシクロビル、	フォスカルネット、リバピリン
15	バクタ	タミフル	リバピリン
16	メロベン		リバピリン、アンピゾン、ファ ンギゾンリぼ化
17	アンピゾーム		
18	ガンシクロビル	プレコナリン、リバピリン	
19			リバピリン
20		アンフォテリシンB	
21, 22, 23	なし		

表2. 平成12年度に実施した運営委員へのアンケート調査結果

オフラベル医薬品	学会が支援したほうが良い 国内治験	学会が支援したほうが良い 国外治験
シンメトリル (13)	タミフル (8)	リバピリン (6)
リレンザ (3)	不活化ポリオ (3)	ザイボックス
ホスカルネット (3)	Hibワクチン (3)	バラシクロビル
ガンシクロビル (2)	リバピリン (3)	フォスカルネット
ニューキノロン (2)	ニューキノロン (2)	アンピゾン
メロベン (2)	ワクチンMMR、MR	ファンギゾンリボ
エイムゲンR	ワクチンJAPB	ワクチン髄膜炎菌
ガスターR	ワクチン肺炎球菌	ワクチンマラリア
ラミブジン	ワクチンロタ	ワクチン肺炎球菌
アンフォテリシンB	リレンザ	ワクチン腸チフス
アルベカシン	シンソルブ	
インタフェロン $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$	アンピゾーム	
ピラマイ	AZT	
ラミブジン	パリビズム	
タゴシッド	ペンシクロビル	
バラシクロビル	プレコナリン	
バクタ	アンフォテリシンB	
アンピゾーム		

( ) の数字は運営委員の回答数、数字なしは1名を示す



表3. アマンダジン使用に関するアンケート

表3-1 使用人数	人数
使用あり	60
使用あり、基礎疾患	2
使用しない	4
使用していない	8
返 答 数	75

表3-2 用量・用法

投与量 mg/kd	上限 mg/日	使用日数 日	使用年齢 歳	服用回 数/日	使用人数
2 (1)	50-100 (3)	2 (2)	0 (23)	2 (37)	0-600
2-4 (1)	100 (24)	2-5 (1)	1 (27)	2-3 (10)	
3 (1)	150 (12)	3 (21)	2 (2)	3 (8)	
3-5 (6)	200 (6)	3-5 (9)	3 (1)		
3-4 (2)		3-4 (2)			
5 (29)		4 (3)			
4-5 (5)		5 (14)			
5> (1)		5-7 (1)			
5-6 (1)		4-5 (1)			
5-8 (3)		7 (1)			
5-7 (1)					
7 (2)					
8 (1)					

括弧内は人数を示す

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

10. 日本小児呼吸器疾患学会

研究課題「重症難治乳幼児喘息治療のためのネブライザー用吸入ステロイド液  
の有用性に関する文献的研究」

（小児医薬品調査研究班代表委員）

	豊島協一郎	（とよしま小児科院長）
（研究協力者）	小川雄之亮	（埼玉医科大学総合医療センター、小児科教授）
	中村利彦	（同上、小児科助手）
	西間三馨	（国立療養所南福岡病院、院長）
	岡田賢司	（同上、小児科医長）
	井上寿茂	（住友病院、小児科部長）

**研究要旨** ネブライザー用吸入ステロイド液である、ブデソニド懸濁液、フルチカゾン懸濁液の臨床的有用性に関する文献の整理と評価を行った。ブデソニド懸濁液に関しては MEDLINE で最近約 10 年の英語論文に限定しても数多くあり、乳幼児慢性重症喘息の長期管理薬としてのエビデンスとして評価し得る double blind control study も複数の論文がある。また世界では既に 58 カ国で小児に承認済みである。フルチカゾン懸濁液はまだ開発が新しく、MEDLINE では十分な文献を検索し得なかったが、既に 11 カ国で承認済みで 9 カ国で申請中と聞く。ブデソニド、フルチカゾン共に MDI(定量噴霧剤型)またはドライパウダーでの有効性、安全性は国際的に定評がある吸入ステロイド薬であることから、ネブライザー吸入での使用には我が国の専門家によってその適応など十分に検討が必要ではあるが、早期に導入することは重症乳幼児喘息患者とその医療関係者に極めて有益であることが分かった。特に環境への影響からフロン完全規制は時間の問題であり、代替フロンも温暖化への影響から早晚強い規制を受けるであろう。その為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、近い将来、喘息乳幼児の吸入治療に深刻な困難が予想される。このような現状を踏まえネブライザー用吸入薬の導入は極めて緊急性が高い。

**A. 研究目的と B. 研究方法**

過去 2 年間の本学会会員へのアンケート調査などにより、重症難治の乳幼児喘息に対して、既にヨーロッパでは広く利用され、アメリカでも最近利用されるようになったネブライザー用ステロイド吸入液を我が国へも導入することを希望する意見が強いことが分かった。さらに環境問題からフロン規制により早晚吸入ステロイドの主要剤型がドライパウダーになることが予想され、乳幼児喘

息の吸入治療が極めて困難になることへの不安が強いことも分かった。そこでネブライザー用吸入ステロイド液剤の有用性を検討するために、MEDLINE の最近 10 年の英語文献を主に文献の整理と評価を行った。

**C. 研究結果**

以下に文献を分類して列記すると共に、評価を記載する。

## *Budesonide suspension*

### 臨床効果、副作用、薬理

1) Szeffler SJ: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of budesonide: A new nebulized corticosteroid. *J Allerg Clin Immunol* 104 (4 Pr.2): s175-s183, 1999. <ブデソニド懸濁液の総説論文>

### 長期管理

- 2) Budesonide inhalation suspension study group: Efficacy of budesonide inhalation suspension in infants and young children with persistent asthma. *J Allerg Clin Immunol* 104 (4 Pr.2): s191-s199, 1999. <米国での他施設二重盲検対照試験による治療研究、6ヶ月~8歳、重症度、投与量、投与回数で群別、各群約90症例又は40症例、呼吸機能も見ており詳細な調査>
- 3) Scott MB, Skoner DP: Short-term and long-term safety of budesonide inhalation suspension in infants and young children with persistent asthma. *J Allerg Clin Immunol* 104 (4 PR2): s200-s209, 1999. <上記論文と同じ調査対象の adverse events を報告、12週では1012例(対照群、投与量別各群約200例)、52週では670例(うち対照227例)を検討した。>
- 4) Skoner DP et al: Clinical use of nebulized budesonide inhalation suspension in a child with asthma. *J Allerg Clin Immunol* 104(4 PR2): s210-s214, 1999. <症例報告(1例)>
- 5) 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(4): 472-475, 1999. <症例報告(3例)>
- 6) Baker JW, Mellon M, Wald J, Welch M, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K: A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *pediatrics* 103: 414-421, 1999. <6ヶ月~8歳の喘息児480人での12週の多施設

検討、論文2の一部>

- 7) 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. <40人の重症乳児喘息で placebo 対照の二重盲検調査、12週治療その後12週追跡>
- 8) 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: 789-96, 1998. <米国多施設調査(17施設)、二重盲検、placebo 対照、3種類の薬剤濃度群、4~8歳の喘息児178例 文献2の一部に相当>
- 9) 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. (学会抄録)
- 10) 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. (学会抄録)
- 11) Martinenko TI, Shoikhet JN, Dykov LG, Kornilova TA: Experience of using benacort for asthma treatment. *Allergy* 51 (suppl 32): 79, 1996. 学会抄録)
- 12) 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. (学会抄録)
- 13) 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.
- 14) 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: 356-9, 1993. 10 ヶ月～5 歳の経口ステロイドを必要とする重症喘息 36 人を対象として、二重盲検法で経口ステロイド減量効果を確認
- 15) Gale AE: Nebulised budesonide. Med J Aust 156: 366, 1992. (学会抄録)
- 16) van Bever HP, Schuddinck L, Wojciechowski M, Stevens WJ: Aerosolised budesonide in asthmatic infants: a double blind study. Pediatr Pulmonol 9: 177-80, 1990. <3～17 ヶ月の喘息児 23 人で二重盲検交叉法、2 週 2 週の合計 1 ヶ月、症状日記と  $\beta$  2 頓用回数で評価>
- 17) Pedersen S, Ramsgaard-Hansen O, Nikander K: Budesonide suspension for nebulisation in children with asthma. Eur Respir J 2 (suppl 8): 647s, 1989. (学会抄録)
- 18) Nikander K, Anderssen M: Clinical experience with nebulised budesonide in young children with symptoms of asthma. Eur Respir J 2 (suppl 8): 808s, 1989. (学会抄録)
- 19) De Jongste JC, Duiverman EJ: Nebulised budesonide in severe childhood asthma. Lancet June 17: 1388, 1989. (レター)
- 20) McCarthy TP: Nebulised budesonide in severe childhood asthma. Lancet February 18: 379-380, 1989. (レター)
- 21) Hultquist C: Nebulised budesonide in severe childhood asthma. Lancet February 18: 380, 1989. (レター)
- 22) Godfrey S, Avitai A, Rosler A, Mandelberg A, Uwyied K: Nebulised budesonide in severe infantile asthma. Lancet October 10: 851-852, 1987. (レター)
- 急性増悪(急性発作)**
- 23) Matthews EE, Curtis PD, McLain BI, Morris LS, Turbitt ML: Nebulized budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma. Acta Paediatr 88: 841-843, 1999. <喘息急性発作で入院した 46 人の喘息児で前方視的、二重盲検、無作為群別でブデソニドネブライザー吸入 8 時間後毎と経口ステロイドの効果と比較、評価は入院 24 時間目の FEV1 と症状>
- 24) Curtis P: Comparison of prednisolone and nebulised budesonide in acute asthma in children: a pilot study. Eur Respir J 8(suppl 19): 470s, 1995. (学会抄録)
- 25) Shale D: Nebulised budesonide therapy in ICU. Care Crit Ill 12: 15-17, 1996
- 26) Morice AH, Morris D, Lawson-Matthew PJ: Nebulised budesonide in acute severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 151(4 pt2): A274, 1995. (学会抄録)
- 27) 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. (学会抄録)
- 吸入方法**
- 28) Wales D, Makker H, Kane J, McDowell P, O'Driscoll BR: Systemic bioavailability and potency of high-dose inhaled corticosteroids: a comparison of four inhaler devices and three drugs in healthy adult volunteers. Chest 115: 1278-1284, 1999. <16 人の健常成人、二重盲検交叉法、ブデソニド 4mg の早朝コルチゾール抑制は、MDI> turbohaler>MDI スペーサー>経口>ネブライザーであった。>
- 29) Bisgaard H, Nikander K, Munch E: Comparative study of budesonide as a nebulized suspension vs pressurized metered-dose inhaler in adult asthmatics. Respiratory Medicine 92: 44-49, 1998. <成人 26 人の二重盲検交叉法での比較試験、PEF モニター、 $\beta$  2 頓用回数、症状スコアで評価>

- 30) Carlsen KC, Nikander K, Carlsen KH: How much nebulised budesonide reaches infants and toddlers? Arch Dis Child 67: 1077-1079, 1992. <4~30 ヶ月の小児6人でジェットネブライザーとスパーサーの吸入効率比較>
- 31) Dahlstr K, Larsson P: Lung deposition and systemic availability of budesonide inhaled as nebulised suspension from different nebulisers. J Aerosol Med 8: 79, 1995. (学会抄録)
- 32) Nikander K: Drug delivery systems. J Aerosol Med 7(suppl 1): s19-24, 1994 健康成人10人でジェットネブライザーと超音波ネブライザーの吸入効率比較
- 33) 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. (学会抄録)
- 34) Berg E, Bj.nek K, Widerstr K: Pulmicort suspension for nebulizing tested with different jet nebulizers. J Aerosol Sci 19: 1101-1104, 1988.
- 35) 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
- 36) Newman SP, Talae 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. (学会抄録)
- Fluticasone suspension**
- 37) Westbroek J, Saarelainen S, Laher M, O'Brien J, Barnacle H, Efthimiou J: Oral steroid sparing effect of two doses of nebulized fluticasone propionate and placebo in patients with severe chronic asthma. Respir Med 93: 689-699, 1999. <301人のステロイド依存性喘息成人での無作為群別二重盲検調査>
- 38) Yoshiyama Y, Ichi Y, Dehara H, Kanke M: Effect of a new ultrasonic nebulizer on stability of fluticazone suspension. J Aerosol Med 10(3): 268, 1997. (学会抄録)
- 39) 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. (学会抄録)
- 40) 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. (学会抄録)
- 41) 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. (学会抄録)

#### D. 考察とE. 結論

以上のように、ブデソニド懸濁液に関してはMEDLINEで最近約10年の英語論文に限定しても数多くあり、乳幼児慢性重症喘息の長期管理薬としてのエビデンスとして評価し得る double blind control studyとして論文2, 14, 16などがある。また世界では既に58カ国で小児に承認済みである。このように欧米で広くかつ比較的安安全に利用されていることが明白である。フルチカゾン懸濁液はまだ開発が新しく、MEDLINEでは十分な文献を検索し得なかったが、既に11カ国で承認済みで9カ国で申請中と聞く。これから論文が増えると思われる。今や環境への影響からフロンの完全規制は時間の問題であり、代替フロンの温暖化への影響から早晩強い規制を受けるであろう。その為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。このような現状で、ネブライザー用吸入薬の導入は緊急性が高い。

ブデソニド、フルチカゾン共に MDI またはドライパウダーでの有効性、安全性は国際的に定評がある吸入ステロイド薬であることから、ネブライザー吸入での使用には我が国の専門家によってその適応など十分に検討が必要ではあるが、早期に導入することは重症乳幼児喘息患者とその医療

関係者に極めて有益であると言える。

但し、文献 5、28 の指摘のようにネブライザー吸入は必ずしも吸入効率は高くはなく、また吸入条件、ネブライザー機種による吸入効率の差異が大きいことも報告されている。このことから、乳幼児の吸入療法に優れた吸入器具の開発、器具特性の標準化など有効な吸入療法実現のために器具の面での進歩を同時に推進する必要がある。

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

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，小児科学教授）

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（東京医科大学，小児科学講師）

**研究要旨** 日本小児心身医学会・日本小児精神神経学会の平成12年度合同研究としては、平成10・11年度に行った「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」班の研究内容を両学会役員に周知徹底し理解を求めることを第一目標とした。さらにこの2年間の変化を基に役員に対して再度「向精神薬のアンケート調査」を施行すると共に、両学会小児科医を対象として「小児科における向精神薬の使用状況」の調査を行った。

役員に対する向精神薬のアンケート調査では、関連用語の認識度で「理解している」という回答は『off-label』では57%、『orphan drug』では78%でいずれも一般学会員（小児科医）の調査結果で得られた25%、55%と比較すると明らかに高く、指導的立場である役員員の認識度が伺える。しかし一般学会員と同様に『off-label』の用語の認識度が低いことは、適応外薬剤の使用に関する意識があまり高くないことがうかがわれた。適応症の拡大、新規申請については回答者の56%は医学会であると考えていた。現状を認識しその矛盾点を医学会を挙げて活動、啓発して行く必要があると考えられる。『evidence』のある資料、論文については、二重盲験のある論文のみ100%の正解率であり、その他は低率であった。今後ICH-E11の方針に従った改革が期待される。適応症拡大要望薬剤としては平成10年度と同様にメチルフェニデート・ハロペリドールがもっとも高率であった。

小児科医を対象とした向精神薬の使用状況の調査では、関連用語の認識度については、「理解している」という回答は『off-label』では25%、『orphan drug』では55%であり適応外薬剤の使用に関する意識があまり高くないことがうかがわれた。向精神薬使用状況で対象者の約半数以上が使用していた薬剤は、ジアゼパム、メチルフェニデート、ハロペリドール、イミプラミンの4剤であった。この内メチルフェニデート・ハロペリドールは適応外使用が多く見られた。今後メチルフェニデートの適応が拡大された場合、不適切な使用状況を抑制するため、小児科における同薬剤の対象疾患の代表である注意欠陥／多動障害に関して、小児科における適切な治療ガイドラインを作成する必要があると思われた。

1：日本小児心身医学会・日本小児精神神経学会役員を対象とした向精神薬のアンケート調査結果

1. 対象

日本小児心身医学会と日本小児精神神経学会の2学会役員95名にアンケート用紙を配付し回答が得られた38名（回収率40%）。

回答者の職種	小児科医	81%
	精神科医	8%
	心理	8%
	教育	3%

2. 薬物療法使用経験（全回答者中）

1) 経験の有無	経験あり	84%
	経験なし	16%
（小児科医以外を含む）		

2) 査定の有無（薬物療法経験者中）

査定あり	25%
査定なし	75%

3. 厚生省小児医薬安全総合研究事業関連項目の理解度（全回答者中）

1) 用語について

a) 「off-label」	理解している	57%
	理解していない	43%
b) 「orphan drug」	理解している	78%
	理解していない	22%

2) 適応症の拡大、新規申請を厚生省が認可するにあたって優先

医学会からの申請	56%
企業からの申請	44%

3) 厚生省が認可するにあたってエビデンス（根拠）となる資料・論文として評価するのは

a) 二重盲検の行われている論文	100%
b) 学術雑誌掲載論文	40%
c) 有効であると論述した症例報告	20%
d) 総説	0%
e) 諸外国の認可の有無（例；米国FAD）	66%
f) 二重盲検はないが他施設共同研究報告	29%

4. 使用経験のある医薬品（50%以上）

イミプラミン	76%
ハロペリドール	73%
メチルフェニデート	70%
アミトリプチリン	67%
クロミプラミン	59%
フルボキサミン	53%
スルピリド	53%
クロールプロマジン	50%

5. 適応症拡大要望薬剤（薬物療法経験者）

メチルフェニデート	ADHD	81%
（他7剤）		
ハロペリドール	自閉症	28%
（他4剤）		
	チック	50%
（他5剤）		
クロミプラミン	強迫障害	31%
スルピリド	摂食障害	21%
（他2剤）		
デスモプレッシン	遺尿症	28%
メラトニン	睡眠障害	15%

まとめ

日本小児心身医学会・日本小児精神神経学会の役員95名を対象に平成10年の第一次調査に続いて向精神薬の使用状況と問題点についてアンケート調査を行った。

①回収率は40%で、81%が小児科医からの回答であった。

②関連用語の認識度については、「理解している」という回答は『off-label』では57%、『orphan drug』では78%でいずれも一般学会員（小児科医）の調査結果で得られた25%、55%と比較すると明らかに高く、指導的立場である役員員の認識度が伺える。しかし一般学会員と同様に『off-label』の用語の認識度が低いことは、適応外薬剤の使用に関する意識があまり高くないことがうかがわれ、今後、両学会全体に対する啓発活動が必要と思われる。

③適応症の拡大、新規申請を厚生省が認可するに



あたって優先するのは現状においては企業であるが、回答者の56%は医学会であると考えていた。現状を認識しその矛盾点を医学会を挙げて活動、啓発して行く必要があると考えられる。

- ④『evidence』のある資料、論文については、平成11年2月1日付け医薬審第104号ではa) d) e) がevidenceのある論文に相当すると考えられ、アンケート結果では「a 二重盲験のある論文」は100%の正解率であり、次いで「e 米国FDAを含めた諸外国の認可」が66%である。しかし現実にはa)のみにとどまっている問題があり、今後ICH-E11の方針に従った改革が期待される。一方回答者が総説を0%としたのは本邦の総説を意識しての回答と思われる。なぜならば国際機関で評価された総説は『evidence』の最たるものと評価されており、この点からも本邦の論文の位置付け

を再検討する必要があると感じられる。

- ⑤ 使用経験のある薬剤は、イミプラミン、ハロペリドール、メチルフェニデート、アミトリプチリンの順であり、今回の調査による向精神薬の高頻度使用薬と思われた。
- ⑥ 今回適応症拡大要望薬剤としてメチルフェニデート・ハロペリドールがもっとも高率であった。

#### 今後の課題

学会員に今回の調査結果をfeed backし、特に向精神薬による薬物療法が高率に行われているにも拘らず適応外使用であるという現実と、適応症拡大・新規申請には根拠のある資料・論文が重要であることを認識し、医学会として企業・行政に働きかける姿勢を構築して行く必要がある。

## 2：小児科における向精神薬の使用状況

### 1. 対象

上記2学会会員の小児科医から抽出された394名中回答が得られた143名（回収率36%）。

対象者の小児科経験年数

経験年数	～5	6～10	11～15	16～20	21～25	26～	年
総人数	5	15	22	35	32	34	人

### 2. 小児科経験年数と認識度

経験年数	off-label			orphan drug		
	理解している	名称だけ	知らない	理解している	名称だけ	知らない
～5	2	0	3	2	0	3
6～10	1	2	1 2	7	1	7
11～15	4	7	1 1	9	7	6
16～20	7	1 3	1 5	1 9	1 2	4
21～25	9	9	1 4	2 0	6	6
26～	1 3	3	1 8	2 2	5	7
計	3 6	3 4	7 3	7 9	3 1	3 3
	(25.2%)	(23.8%)	(51.0%)	(55.2%)	(21.7%)	(23.1%)

### 3. 向精神薬使用状況

#### 1) 最近1か月間の向精神薬使用経験 (143人)

薬剤名\小児科経験年数	～5	6～10	11～15	16～20	21～25	25～	計
ジアゼパム	1	9	11	29	17	19	86
メチルフェニデート	3	7	9	15	26	16	76
ハロペリドール	3	7	7	20	21	12	70
イミプラミン	1	7	8	11	16	12	55
ピモジド	3	7	4	14	11	4	43
アミトリプチリン	1	2	7	5	11	7	33
クロミプラミン	3	6	7	7	10	8	41
デスマプレッシン	1	3	3	3	15	5	30
スルピリド	2	5	6	8	8	7	36
クロールプロマジン	1	4	3	7	7	7	29
フルボキサミン	3	4	5	10	7	6	35
プロマゼパム	2	2	3	8	2	3	20
メラトニン			2	7	6	3	18
タンドスピロン	1	2	2	3	4	5	17
アルプラゾラム	2	2	1	4	3	2	14
エチゾラム		2	2	4	3		11
リチウム	2	4			5	1	12
ペモリン	1			1	4		6
クロールジアゼポキサイド		2			2	5	9
クロニジン		2		2	6		11
テグレトール	1	2		1	2		6
ベンザリン		2		2			4
その他							22

その他：経験医師数が2人以下の薬剤

## 2) 最近1か月の処方患児数

	最少人数と最大人数の範囲	
ジアゼパム	1～30	(300)
メチルフェニデート	1～30	(150)
ハロペリドール	1～26	
イミプラミン	1～20	
ピモジド	1～15	
アミトリプチリン	1～20	
クロミプラミン	1～15	
デスマプレッシン	1～10	
スルピリド	1～15	
クロールプロマジン	1～10	
フルボキサミン	1～30	
プロマゼパム	1～15	
メラトニン	1～20	
タンドスピロン	1～30	
アルプラゾラム	1～10	
エチゾラム	1～8	
リチウム	1～20	
ペモリン	1	
クロールジアゼポキサイド	1	
クロニジン	1～10	
テグレトール	1～5	

### 3) 処方疾患

使用薬剤	対象疾患・状態 ( ) 内は使用医師数
ジアゼパム	不安(45)、てんかん(36)、不眠(21)、熱性痙攣(24)、脳性麻痺過緊張(10)、神経症(5)、興奮(6)、自閉症(5)、多動(1)、心身症(3)、うつ(1)、チック(1)、分裂病(1)、ヒステリー(1)、夜驚(2)、緊張(3)、MR(1)、亜急性硬化性全脳炎(1)、過呼吸(1)、レット症候群(1)
メチルフェニデート	ADHD(103)、自閉症(25)、行為障害(1)、LD(2)、うつ(2)、MR、多動(2)、行動異常(1)、衝動性(1)、チック(1)、ナルコレプシー(1)
ハロペリドール	自閉症(50)、チック(44)、自傷他傷(13)、不穏興奮(15)、不安(12)、分裂病(11)、ADHD(6)、不登校(3)、人格障害(2)、強迫(2)、不随意運動(2)、多動(1)、レット(1)、MR(1)、てんかん性情緒障害(2)、行為障害(2)、反抗挑戦性障害(1)、摂食障害(1)、不眠(1)
イミプラミン	夜尿症(83)、うつ(38)、不眠(3)、不安(5)、ADHD(4)、強迫(2)、アスペルガー症候群(1)、チック(1)、摂食障害(1)、心因性頻尿(1)、攻撃性(1)
ピモジド	自閉症(44)、チック(13)、ADHD(4)、興奮(7)、分裂病(1)、情緒行動障害(1)、自傷(1)、レット症候群(1)
クロミプラミン	夜尿(40)、うつ(29)、強迫(20)、不安(6)、摂食障害(3)、自閉症(4)、神経症(2)、頻尿(1)、遺糞(2)、ADHD(2)、不眠(1)、チック(2)、人格障害(1)、慢性痛(1)、過呼吸(1)、SELEMUTILATION(1)
デスモプレッシン スルピリド	夜尿(44)、尿崩症(25) うつ(31)、摂食障害(25)、心身症(13)、不安(5)、強迫(2)、胃潰瘍(5)、自傷他傷(3)、分裂病(4)、てんかん(2)、ADHD(1)、自閉症(1)
クロールプロマジン	不安(14)、不穏興奮(16)、摂食障害(4)、自閉症(9)、分裂病(8)、心身症(3)、睡眠導入(4)、不眠(2)、神経症(3)、ADHD(1)、人格障害(1)、自傷(2)、心因性嘔吐(3)、緊張(2)、パニック障害(1)
フルボキサミン	うつ(22)、強迫(20)、自閉症(10)、摂食障害(9)、不安(5)、パニック障害(1)、チック(2)、分裂病(1)、不眠(1)、不登校(1)、ADHD(3)、心身症(3)、過呼吸(1)
プロマゼパム	不安(19)、心身症(7)、強迫(4)、不眠(5)、てんかん(3)、チック(2)、自傷他傷(1)、興奮(3)、脳性麻痺過緊張(2)、摂食障害(1)、うつ(1)
メラトニン	睡眠障害(26)、概日リズム障害(2)、不登校(3)
タンドスピロン	心身症(9)、不安(9)、うつ(3)、強迫(1)、摂食障害(1)、不登校(1)、神経症(2)、ADHD(1)
アルプラゾラム	不安(12)、心身症(5)、パニック障害(4)、神経症(4)、うつ(4)、摂食障害(1)、緊張(1)、分裂病(1)
エチゾラム リチウム	不安(7)、不眠(3)、うつ(3)、心身症(2)、脳性麻痺過緊張(1)、神経症(1) 気分障害(12)、行為障害(2)、自閉症(3)、ADHD(2)、自傷(1)、興奮(3)、てんかん(1)、MDI(1)
ベモリン	ADHD(10)、自閉症(1)
加-ルジアゼホキサイド クロニジン	不安(22)、心身症(4)、神経症(3)、チック(2)、攻撃性(2)、興奮(1)、不眠(1) ADHD(5)、チック(5)、行為障害(1)、うつ(2)、多動興奮(1)、成長障害(1)、緊張(1)
テグレトール	多動興奮(2)、自閉症(1)、パニック(1)、気分障害(1)