

	<p>トリンのシナプスにおける濃度に達するためには 100mg/kg/日以上以上の投与量が必要と考えられる。</p>
<p>Ray E, Pons G, Olive G. Vigabatrin Clinical Pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1992;23(4):267-78.</p>	<p>本報告における小児に関する薬物動態の記載の概要は以下のとおりであった。</p> <p>[4.1 小児てんかん]</p> <p>ビガバトリンのエナンチオマーの薬物動態は、てんかんを有する 6 例 2 群 (I 群: 年齢 5 ヶ月~2 歳、II 群: 年齢 4~14 歳) への 50mg/kg、[R, S]-ビガバトリン単回経口投与により検討された(Rey ら、1990 年)。年齢の有意な影響としては、薬理学的に不活性な R 体の AUC 及び排泄半減期が年齢に従い直線的に増加したことのみ認められた。S 体の Cmax は、R 体より低いものであった(約 1/2)。半減期 (I 群: S(+):3.7~8.3h, R(-):2.6~11h, II 群: S(+):3.9~8.7h, R(-):1.8~4.5h) は、R 体が小児において短かったことを除き成人とほぼ同程度であった。AUC は、成人に比し 2 群共に低く、両エナンチオマーの腎クリアランス値 (CLR:R 体 0.059~0.187 L/h·kg, S 体 0.031~0.120 L/h·kg; n=5) が、大人で報告されたものと類似していたことから、バイオアベイラビリティーが低いと考えられる。連続投与 (5 日間) における血漿中濃度の測定結果より、いずれのエナンチオマーも蓄積性のないことが示された。本剤の半減期が短いことより、定常状態には 5 日以内に達した。</p>
<p>Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical Pharmacokinetics of Antiepileptic Drugs in Paediatric Patients. Clin Pharmacokinet 1995;29(5):341-69.</p>	<p>本書における小児に関する薬物動態の記載の概要は以下のとおりであった。</p> <p>[吸収及びバイオアベイラビリティー]</p> <p>ビガバトリンは、消化管より速やかに吸収される。吸収は年少よりも年長の小児において、より速やかで完全である。この違いより、AUC が年長者において有意に高くなり、本剤のバイオアベイラビリティーに反映される。</p> <p>成人とは対照的に、小児においては R 体の tmax が薬理学的に活性な S 体の約 2 倍であったが、R 及び S 体の tmax に違いは認められなかった。R 体の平均の Cmax は、常に S 体よりも高かった。R 体の平均の AUC は S 体に比し有意に大きかった。R 及び S 体それぞれの AUC 値は、年長よりも年少の小児が有意に低く、また成人と比較するといずれも低いものであった。</p> <p>R(-)/S(+)の平均 Cmax 比は、てんかんを有する小児で、それぞれ年齢 5 ヶ月~2 歳で 1.6、4~14 歳で 1.8 であった。両エナンチオマーの血漿中濃度は、服薬後 6 及び 24 時間で同程度であった。</p> <p>ビガバトリン 50mg/kg、1 日 2 回の長期投与の間、朝の絶食時平均血漿中濃度は、R 体 2.0~3.8mg/L、S 体 1.5~3.0mg/L であった。</p> <p>いずれのエナンチオマーも蓄積性は認められなかった。これは、4 日間の朝の平均血漿中濃度がいずれも有意に増加していなかったことに基づくものである。投与 1 時間後のビガバトリン血漿中濃度は 4 日にわたり増加の徴候は認められなかった。投与後 1 時間の平均血漿中濃度は、R 体 10.3~17.4mg/L、S 体 16.0~28.0mg/L であった。</p>
<p>二重盲検等の対照薬を用いた比較試験</p>	
<p>著者、雑誌名、ページ、発行年など</p>	<p>記載内容のサマリー</p>
<p>Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. Randomized, Placebo-controlled Study of Vigabatrin as First-Line Treatment of Infantile Spasms. Epilepsia 1999 ; 40(11):1627-33.</p>	<p>【二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験】</p> <p>方法:新たに infantile spasms と診断された 40 例の小児を対象として、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験において 5 日間ビガバトリンあるいはプラセボを投与した。盲検期間に続き、全例が非盲検下で最低 24 週間ビガバトリン投与を受けた。</p> <p>結果:ベースラインと比較して、二重盲検期間の終了時点において発作の減少は、プラセボ群が 26%(95%信頼区間、-56-65%)であるのに対して、ビガバトリン群は 78%(55-89%)であった(p=0.020)。ビガバトリン投与の 7 例及びプラセボ投与の 2 例が二重盲検期間の最終日に発作消失状態にあった(p=0.063)。</p> <p>試験の終了時点において、15 例 (当初の 40 例のうちの 38%、非盲検相に移行した 36 例のうちの 42%) が、ビガバトリン単剤治療で発作消失状態にあった。有害事象により試験を中止した症例はなかった。</p> <p>結論:この試験は、最初に infantile spasms の治療において特定の薬剤の有効性を証明した最初の二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、以前に報告された非盲検及びプロスペクティブ試験の結果を支持するものである。さらに、ビ</p>

	<p>ガバトリンが infantile spasms 治療における第一選択薬となり得ることを裏付けるものである。</p>
<p>Chiron C, Dumas C, Jambaque I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. <i>Epilepsy Res</i> 1997;26:389-95.</p>	<p>【プロスペクティブ、無作為化、多施設共同試験】 ビガバトリンは、オープン試験で infantile spasms 及び結節性硬化症の小児において有効性が認められている。経口ステロイドとビガバトリンの比較のため、プロスペクティブ、無作為化、多施設共同試験が、新たに結節性硬化症による infantile spasms と診断された患者を対象に、各薬剤を単剤治療として用い実施された。投与期間は 1 ヶ月間で、11 例がビガバトリン(150mg/kg/日)、11 例がヒドロコルチゾン(15mg/kg/日)の投与を受けた。1 ヶ月の時点で発作が消失した症例は、ビガバトリンの継続あるいは漸次ヒドロコルチゾンを中止した。効果の認められなかった症例は、他の薬剤を新たに 2 ヶ月目の期間服薬した。ビガバトリン群(11/11 例)は全て発作が消失したのに対し、ヒドロコルチゾン群は 5/11 例の消失であった(P<0.01)。ヒドロコルチゾン群の 7 例(6 例が無効、1 例が有害事象)がビガバトリン投与に移行し、全例コントロールに至った。Infantile spasms 消失の平均期間は、ビガバトリン 3.5 日に対しヒドロコルチゾン 13 日であった(P<0.01)。副作用の認められた症例は、ビガバトリン 5 例に対してヒドロコルチゾン 9 例であった(P=0.006)。以上の結果より、ビガバトリンは結節性硬化症による infantile spasms 治療の第一選択薬となり得ると考えられた。</p>
<p>Appleton RE. The role of vigabatrin in the management of infantile epileptic syndromes. <i>Neurology</i>. 1993 Nov;43(11 Suppl 5):S21-3.</p>	<p>【Review】 小児難治性てんかんの 360 例を越える症例に、単盲検あるいは非盲検上乗せ投与試験においてビガバトリンが投与された。West 症候群及び部分発作を有する約 50%以上の患者において、ビガバトリンの投与により、50%を超える発作頻度の減少が認められた。Lennox-Gastaut 症候群に対する評価は試験により差がみられるが、全体として患者のおよそ半数に 50%を超える発作頻度の減少が認められた。特発性局在関連性てんかん、特発性全般てんかん及び Landau Kleffner 症候群におけるビガバトリンの使用は報告されていない。ビガバトリンは、ミオクロニーてんかんを悪化させることが認められた。ビガバトリンは、最も一般的な副作用として軽度の眠気及び興奮が報告されているが、忍容性に問題はない。</p>
<p>Luna D, Dulac O, Pajot N, Beaumont D. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsies: a single-blind placebo-controlled study. <i>Epilepsia</i>. 1989;30(4):430-7.</p>	<p>【単盲検試験】 難治性てんかんを有する小児 61 例(年齢 12~229 ヶ月)を対象として、16 週間、単純盲検、上乗せ投与、プラセボコントロール試験でビガバトリンの検討を行った。23 例(38%)で発作頻度 50%以上の減少、12 例(20%)で発作の増加、残る 26 例においてはプラセボ及びビガバトリン間に有意な差は認められなかった。発作頻度 50%以上の減少が認められた 16 例のうち、長期投与に移行した 14 例の改善レベルは、フォローアップ 2~11 (平均 7.7) ヶ月間後における同程度に維持されていた。ビガバトリンは、原因不明の部分てんかんにおいて特に効果が認められた。反対に、ミオクロニーてんかんは悪化する傾向にあった。興奮は最も一般的に観察される副作用で、主に治療初期における精神遅滞の症例において観察されるが、減量により容易に回復した。ビガバトリンは、小児の難治性てんかんの治療において有望な薬である。</p>
<p>その他の試験 (国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)：該当なし</p>	
<p>著者、雑誌名、ページ、発行年など</p>	<p>記載内容のサマリー</p>
<p>6. 臨床現場での必要性和、なぜ開発が行われていないのか</p>	
<p>臨床現場の必要性</p>	<p>現在、點頭てんかんにおいては ACTH 療法以外に適当な治療法はなく、既存の抗てんかん薬では十分な効果が得られていないのが現状である。ACTH 療法においては、副作用(免疫力低下、脳退縮等)の問題で長期使用が難しいこと、効果が長続きしないこと、知的発達の長期予後の観点からみると改善が認められないことなどが指摘されている。 ビガバトリンは、點頭てんかに有効性が認められた数少ない薬剤ということで、専門医及び患者団体(日本てんかん協会)より強い要望があり、現状では個人輸入により使用されている。</p>

開発が行われなかった理由	視野狭窄の発現頻度が約 30%という状況から、国内における成人での効能・効果取得を断念し、現在開発中断の状況にある。	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ	その根拠	
小児の点頭てんかんのみを対象としたオーファンドラッグとしての開発を進める。	<p>ビガバトリンに関しては、成人の難治性てんかんにおいて二重盲検比較試験において約 50%（中等度改善以上）の成績が得られ、抗てんかん薬としての有効性が確認されたものの、視野狭窄の問題より成人における効能・効果取得は困難と判断した。しかし、小児の点頭てんかん（West 症候群）に関しては、既存及び現在開発中の抗てんかん薬の中にも有効とされる薬剤は見当たらない。海外においても視野狭窄という有害事象の問題はあるもののリスク/ベネフィットを考慮し使用されている現状を考えると、ビガバトリンは本邦においても治療の一手段として医療現場に提供することが必要と考える。その際には、限られた効能（Infantile spasms）かつ専門医師による使用が適切であると考ええる。</p>	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況

厚生労働科学研究費補助金 (医薬品等医療技術リスク評価研究事業)
平成 15 年度研究報告書

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究(H15-リスク-004)
(主任研究者) 大西鐘壽(香川医科大学名誉教授、高松短期大学教授)

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・日本小児がん学会

研究課題

「小児血液疾患および関連領域における医薬品の適正使用の問題点把握及び対策に関する研究」
(小児医薬品調査研究班代表委員)

月本 一郎 (東邦大学医学部小児科学第一講座)

研究協力者

牧本 敦 (国立がんセンター中央病院 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 (国立大阪医療センター 小児科)
花田良二 (埼玉県立小児医療センター)

研究要旨

小児血液・腫瘍疾患に使用される未承認薬の適応拡大と、新たに認可を必要とする薬品への対策を検討した。その方策としては以下のことを行った。(1)大規模治験ネットワークでの取り組み(塩酸イリノテカン、メシル酸イマニチブ)。(2)適応外通知に則った申請の準備(小児固形がんに対するアドリアマイシン、小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph₁ALL) に対するグリベック)。(3)プライオリテイリストに挙げられた医薬品の製薬企業への働きかけ(先天性好中球減少症に対する G-CSF の自己注射、特発性 ITP に対するセファランチン)。(4)治験推進事業に伴う治験候補薬としては 13 薬剤を選別した。その他、(5)日本癌治療学会の標準治療ガイドライン作成への参加。(6)日本小児がん学会での抗がん剤併用療法検討委員会の発足。(7)日本小児血液学会では臨床研究審査委員会を発足させ、多施設共同研究が科学的にも倫理的にも優れたものになるよう援助している。

A. 研究目的

小児の血液・悪性腫瘍疾患に用いられる医薬品は、年齢に関わりなくその適応疾患名により認可されている。しかしながら、小児に対しては「使用上の注意として安全性未確認、慎重投与と」されているものが大部分である。一方、適応疾患が限定されているために、諸外国で小児に有効とされる薬剤も適応がないために使用できないものが多い。本研究では小児血液・腫瘍疾患に使用される未承認薬の適応拡大と、新たに認可を必要とする薬品への対策を検討する。

B. 研究方法

過去 2 年間の報告書にあげた、早期承認を希望する医薬品について、各々の適応拡大方針を決定し、

二つの学会および4つの研究班（牧本班、堀部班、水谷班、金子班）と協力の上、以下のような具体策を実行に移す。

- (1)大規模治験ネットワークでの取り組み
- (2)適応外通知に則った申請の準備
- (3)プライオリティリストに挙げられた医薬品の製薬企業への働きかけ
- (4)治験推進事業に伴う治験候補薬の選別
- (5)日本癌治療学会の標準治療ガイドライン作成への参加
- (6)抗がん剤併用療法検討委員会の発足
- (7)臨床研究審査委員会の発足

C. 結果

1. 大規模治験ネットワークでの「候補薬と適応」

欧米で標準的に使用されているが、国内では適応外使用となっている以下の2薬剤が候補薬として推薦され、認可がおりれば来年度中に始めるための準備が進行している。

1)一般名：塩酸イリノテカン

a)有効と考えられる対象疾患：

小円形細胞肉腫（神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫ファミリー、網膜芽腫など）、およびその他の肉腫（腎芽腫、肝芽腫、骨肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫など）。

b)学会として推薦する理由：

2)一般名：メシル酸イマチニブ

a)有効と考えられる対象疾患：

病理組織学的に以下の診断が確定され、かつ、免疫組織化学染色によりCD117の発現が確認された肉腫。骨肉腫、神経芽腫、ユーイング肉腫ファミリー、Desmoplastic小円形細胞肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、血管肉腫、滑膜肉腫、悪性線維性組織球腫（MFH）、悪性神経鞘腫、平滑筋肉腫、透明細胞肉腫、上皮様肉腫、胞巣状軟部肉腫。

2. 適応外使用通知に則った申請準備などの進捗状況

1)小児固形癌に対するアドリアマイシンの適応拡大

a)有効と考えられる対象疾患：

ウイルス腫瘍、神経芽腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、胚細胞腫瘍

b)国際的に評価されているガイドライン・PDQのまとめ

上記4腫瘍に対し、小児使用例の文献的調査を行い、投与量、有効性および有害事象について検討した。

c)2課長通知による申請の可能性について

ユーイング肉腫は可能性が高く、ウイルス腫瘍、神経芽腫、横紋筋肉腫は可能性がある。胚細胞由来腫瘍に対しては記載がなかった。

d)協力製薬企業：協和発酵(株)

2)小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対するグリベックの適応拡大

成人型Ph1染色体陽性CMLに対して用いられ、小児Ph1陽性ALLに対する治療研究を計画中である。

協力製薬企業：ノバルティス

3. プライオリティリスト医薬品に取り組みを行った際の、製薬企業への具体的な働きかけの内容と、それに対する製薬企業の対応

以下の2品目につき、4企業からプライオリティリストの作成協力をえた。これらの医薬品につき資料の収集を行っている。

1)好中球減少症に対する G-CSF 自己注射(中外、キリン、協和発酵(株))

2)特発性血小板減少性紫斑病に対するセファランチン(科研製薬)

4. 作成された分科会別の優先順位表の見直し作業の必要性

治験推進事業に伴う治験候補薬として、以下のものに順位をつけ、日本小児科学会を通し日本医師会治験促進センターへ推薦した。以下のものは全て欧米で標準的に使用されているが国内未承認である。

1) SR39142

①一般名：遺伝子組み換え型ウレートオキシダーゼ (サノフィイ・サンテラボ)

②有効と考えられる対象疾患：悪性血液腫瘍患者の腫瘍崩壊症候群に伴う、急性高尿酸血症の治療

2)サイモグロブリン

①一般名：抗ヒトTリンパ球免疫グロブリン(ATG) (アベンテイス・ファーマ)

②有効と考えられる対象疾患：再生不良性貧血

3)Erwinase

①一般名：Erwina asparginase

②有効と考えられる対象疾患：急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫

4)ノトロジン、グラン、ノイアアップ

①一般名：レノグラスチム(中外)、フィルグラスチム(キリン)、ナルトグラスチム(協和)

②有効と考えられる対象疾患：先天性好中球減少症

5)サンデイミュン

①一般名：シクロスポリン (ノバルティス)

②有効と考えられる対象疾患：組織球増殖性疾患

6)イホマイド

①一般名：イホスファミド (塩野義)

②有効と考えられる対象疾患：小児悪性腫瘍

7)ブリプラチン、ランダ

①一般名：シスプラチン(ブリストル、日本化薬)

②有効と考えられる対象疾患：小児悪性腫瘍

8)テラルピシン

①一般名：塩酸ピラルピシン (明治製薬)

②有効と考えられる対象疾患：小児悪性腫瘍

9)コスメゲン

①一般名：アクチノマイシンD (萬有)

②有効と考えられる対象疾患：小児悪性腫瘍

10)アドリアシン

①一般名：塩酸ドキソルピシン(協和発酵)

②有効と考えられる対象疾患：小児悪性腫瘍

11)トボテシン、カンプト

①一般名：塩酸イリノテカン（第一、ヤクルト）

②有効と考えられる対象疾患：小児悪性腫瘍

12)パラプラチン

①一般名：カルボプラチン（ブリストル）

②有効と考えられる対象疾患：小児悪性腫瘍

13)オスカンパー

①一般名：ポリエチレングリコール L-アスパラギナーゼ

②有効と考えられる対象疾患：急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫

5. 日本癌治療学会の標準治療ガイドライン作成への参加

厚生労働省と日本がん治療学会の要望により、学術委員会の中にワーキンググループを作成し、小児がんの標準的治療ガイドラインを作成した。この中には欧米で標準的に使用されているが、国内では適応外使用となる医薬品も多数含まれており、エビデンスの集積により2課長通知による適応拡大が進められるであろう。

6. 抗がん剤併用療法検討委員会の発足

2003.11.21.薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会は上記委員会を発足させた。日本癌治療学会主導で行っている悪性腫瘍に対する標準治療法のガイドラインの中に、小児固形がん、白血病・悪性リンパ腫に対する抗がん剤適正使用のガイドラインも作成中である。殆ど全ての症例は抗がん剤が併用されており、わが国におけるエビデンスを提供することにより、欧米で承認され国内未承認薬の適応拡大につながるものと思われる。

7. 日本小児血液学会における臨床研究審査委員会の発足

多施設共同で行う治療研究計画に対し、JCOGのプロトコルマニュアルに準じた科学性・倫理性の向上を目指した監査を、委員会で行うこととなった。これにより、より完成度の高い治療プロトコルが作成されることになる。今年度は乳児白血病に対する治療プロトコルを承認した。

D. 考察

小児の血液・悪性腫瘍疾患に用いられる医薬品は、成人領域でも汎用されるため、年齢に関わりなくその適応疾患名により認可されている。しかしながら、小児に対しては「使用上の注意として安全性未確認、慎重投与と」されているものが大部分である。また、適応疾患が限定されているために、諸外国で小児に有効とされる薬剤も適応がないために使用できないものが多い。

この未承認薬の適応を拡大するためには、(1)医師主導の臨床試験を行う、(2)製薬企業主導の治療研究に参加する、(3)抗がん剤の適正使用ガイドラインの中に組入れエビデンスを集め認可に持っていく方法がある。

本分科会では医師主導臨床試験に塩酸イリノテカンとメシル酸イマチニブを取り上げ、準備を行っている。

製薬企業主導の治療研究にはホジキン病に対する塩酸ダカルバジン、造血幹細胞移植前処置薬としてのエンドキサンおよび支持療法としてのウロミテキサンが認可された。小児急性白血病および悪性リンパ腫に対するシタラビン大量療法およびブスルファン製剤の適応拡大へ向けての治験が進行中である。

抗がん剤の適正使用ガイドラインの中に取り入れる腫瘍には、白血病および悪性リンパ腫、神経芽腫、ウィルムス腫瘍、肝芽腫、横紋筋肉腫、骨腫瘍、Ewing肉腫、胚細胞腫瘍、網膜芽腫を中心に作成し提出した。

治験推進事業に伴う治験候補薬として、13種類の薬剤に順位をつけ、日本小児科学会を通し日本医師会治験促進センターへ推薦した。しかしながら、この項での候補薬となるのは困難であろう。

小児の血液腫瘍疾患の治療は多施設共同で行われる。日本小児血液学会では臨床研究審査委員会が発足し、これから行われる治療研究計画に対し、JCOGのプロトコルマニュアルに準じた科学的・倫理的質の向上を目指した監査を、委員会で行うこととなった。これにより、より完成度の高い治療プロトコルが作成されることになる。今年度は乳児白血病に対する治療プロトコルを承認した。

研究発表

1. 学会発表

1) 多和昭雄、月本一郎. 急性骨髄性白血病のリスク分類に基づいた層別化治療(シンポジウム)。第45回日本小児血液学会総会、2003.10.17、金沢

2) 花田良二、土田昌宏、多和昭雄、月本一郎. 共同研究基盤整備—AML99 研究中間危険群における無作為割付の同意率(ワークショップ) 第45回日本小児血液学会総会、2003.10.17、金沢

3) 多和昭雄、月本一郎. 小児急性骨髄性白血病の治療ならびに研究の現状と問題点(シンポジウム) 第41回日本癌治療学会総会、2003.10.23、札幌

4) 土田昌宏、月本一郎. 小児急性リンパ性白血病の治療ならびに研究の現状と問題点(シンポジウム) 第41回日本癌治療学会総会、2003.10.23、札幌

2. 論文発表

1) 月本一郎、岡村 純. 共同研究の在り方と学会の役割、日小血会誌、17:502, 2003

3. 著書

1) 月本一郎(分担). 小児血液疾患患者とインフォームド・コンセント、今日の小児治療指針 第13版(大関武彦、古川 漸、横田俊一郎編)、P380-382、医学書院、東京、2003

2) 月本一郎. 急性骨髄性白血病 AML 共同治療研究会 AML99 プロトコル、小児血液・腫瘍疾患治療プロトコル集、(月本一郎編)、p94-106、医薬ジャーナル社、大阪、2003

3) 土田昌宏、月本一郎. 急性リンパ性白血病(ALL)の治療戦略: Risk 再評価と Intergroup 研究拡大への提言、小児白血病診療ハンドブック(月本一郎編)、p11-29、中外医学社、東京、2003

厚生労働科学研究費補助金 (医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

平成 15 年度研究報告書

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究(H15-リスク-004)

(主任研究者)大西 鐘壽(香川医科大学名誉教授、高松短期大学教授)

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

「小児アレルギー疾患における適応外使用医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」

(小児医薬品調査研究班代表委員)

河野 陽一(千葉大学大学院医学研究院小児病態学)

(研究協力者)

井上壽茂(住友病院小児科)

岩田 力(東京大学大学院医学系研究科生殖発達加齢医学専攻小児医学講座)

宇理須厚雄(藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科)

栗原和幸(神奈川県立こども医療センターアレルギー科)

小田島安平(昭和大学医学部小児科)

研究要旨

日本小児アレルギー学会の評議員を対象にしたアンケート結果から、1)dl 体イソプロテレノール(イソプレナリン)の気管支喘息における持続吸入の適応、2)アミノフィリンの気管支喘息発作時治療における用量の拡大、3) 新薬としてのブデソニドの早期申請、の3点について、アミノフィリン・テオフィリン、dl 体イソプロテレノール(イソプレナリン)、ブデソニド(吸入懸濁液)のチェックリストを作成した。これらの医薬品に加えて、現在ハチアレルギーによるアナフィラキシーに適応があるエピネフリン注射液「エピペン」の食物アレルギーによるアナフィラキシーへの適応、および現在市販されている5歳以上の児に適応のあるプロピオン酸フルチカゾン「フルタイドエアー」の5歳未満児への使用についても要望が多いことから、「エピペン」および「フルタイドエアー」の2医薬品のチェックリストも作成した。

A. 研究目的

日本小児アレルギー学会の評議員を対象にしたアンケートからは、1)dl 体イソプロテレノール(イソプレナリン)の気管支喘息における持続吸入の適応、2)アミノフィリンの気管

支喘息発作時治療における用量の拡大、3) 新薬としてのブデソニドの申請の3点の要望が示された。そこで、これら3医薬品の小児への適応・用量・副作用等に関する科学的根拠の解析を行う。またこれらの医薬品に加

えて、現在ハチアレルギーに適応が認められているエピネフリン注射液「エピペン」の食物アレルギーにおけるアナフィラキシーへの適応、およびプロピオン酸フルチカゾン「フルタイドエア」の5歳未満児への使用についても同様の検討を行う。

B. 研究方法

1) dl 体イソプロテレンールの気管支喘息における持続吸入の適応、2) アミノフィリンの気管支喘息発作時治療における用量の拡大、3) ブデソニドの小児気管支喘息への適応、4) エピネフリン注射液「エピペン」の食物アレルギーによるアナフィラキシーへの適応、5) プロピオン酸フルチカゾン「フルタイドエア」の5歳未満児への使用について、チェックリストの作成を行った。

C. 研究結果

チェックリストを別に添付した。

D. 考察

日本小児アレルギー学会評議員に行ったアンケート調査を元に、1) dl 体イソプロテレンールの気管支喘息における持続吸入の適応、2) アミノフィリンの気管支喘息発作時治療における用量の拡大、3) 新薬としてのブデソニドの早期申請の3件について検討を進めることになった。上記の医薬品のうちブデソニドは、欧米において小児の気管支喘息治療薬としてすでに用いられており、わが国においても治験が平成15年7月に開始され、平成16年春に結果の中間集計、夏に最終集計の予定となっている。しかし、他の2剤、アミノフィリン(商品名ネオフィリン)・テオフィリン(商品名テオドリップ)と dl 体イソ

プロテレンール(商品名アスプール)については、その適応あるいは用量の拡大について、製薬企業との連携は進んでいない。

わが国の小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2002 において、気管支喘息発作に対する治療として中発作からアミノフィリンの点滴持続療法、大発作にはイソプロテレンール持続吸入(考慮)が推奨されている。アミノフィリンの用量は、一般的に 0.6 ~ 1.0mg/kg/時(1日あたり 14.4~24mg/kg)が用いられるが、現在アミノフィリン(商品名ネオフィリン)添付文書では1日最高用量が 12mg/kgとなっており、実際診療の現場で使われているアミノフィリン量は添付文書にある限量を超えている。また、dl 体イソプロテレンールの気管支喘息における持続吸入については、dl 体イソプロテレンール(商品名アスプール)は気管支喘息の発作に対する適応はあるが持続吸入の保険適応はない。一方、アメリカ NIH が中心に作成し、世界的な気管支喘息の治療指針として用いられている Global Initiative for Asthma (GINA) 2002 年版においてアミノフィリンの持続点滴療法は、嘔吐などの副作用から一次選択薬とはなっていない。また、短時間作用型 β_2 刺激薬の定期吸入療法が推奨されているが、持続吸入療法は治療の基本とはなっていない。このために、欧米におけるアミノフィリン持続点滴療法および dl 体イソプロテレンール持続吸入療法の効果および安全性に関する情報は極めて少ない。今後、気管支喘息の治療の世界的な治療指針との整合性も考量する必要があることから、わが国における気管支喘息治療の薬物療法を見直す可能性もある。

さらにハチアレルギーによるアナフィラキシ

一に適応があるエピネフリン注射液「エピペン」の食物アレルギーによるアナフィラキシーへの承認の申請を製薬企業と検討中である。ここで問題は、エピネフリン注射液をアナフィラキシーが発生した緊急時に用いることになるために、医療者がエピネフリン注射液の患者への投与を必ずしも行うことができないことにある。学校で発生した場合教師が対応する可能性もある。現在インスリンなどの自己注射は本人および親権者のみが患者に投与できるが、第三者が本人に代わって投与することは認められていない。そこで、家庭以外でアナフィラキシーを発症した時のエピネフリンをどのように投与するのか、エピネフリン注射液「エピペン」の使用に対する社会的な意識の調査などを行い、使用法の徹底および家庭以外でアナフィラキシーを発症した時のエピネフリンをどのように投与するのか、投与の体制を確立する必要がある。現在、アナフィラキシーへの対応とエピネフリン注射液に関するアンケート(「食物に起因するアナフィラキシー症状既往患児の保護者に対するアンケート」)を行っている。

また、現在吸入ステロイド薬のエアゾールの剤型は噴射剤としてのフロンの問題で市販が中止となる医薬品が多い。現在小児特に乳児用の吸入ステロイド薬として、ブデソニドの申請に向けた治験が進められている。しかし、ブデソニドの使用にはネブライザーが必要であり、より簡便に使用できるMDIタイプ吸入ステロイド薬の需要は低くない。そこで、5歳以上児の使用となっているプロピオン酸フルチカゾン「フルタイドエアー」を5歳未満児へも使用ができるように添付文書を改訂する要望は医療現場において高い。

E. 平成 16 年度の研究計画

現在ハチアレルギーによるアナフィラキシーに適応があるエピネフリン注射液「エピペン」を、小児の食物アレルギーによるアナフィラキシーに使用する場合、年長児のみならず年少児が対象となる。現在ハチアレルギーによるアナフィラキシーに「エピペン注射液」0.3mg が承認されている。しかし、「エピペン注射液」0.3mg は体重 30kg 未満の小児には適応となっていない。そこで、体重 30kg 未満に用いられる「エピペン注射液」0.15mg が、小児の食物アレルギーによるアナフィラキシーの治療には必要となることから、「エピペン注射液」0.15mg の承認へ向けて製薬企業と検討を行っていく。また、食物アレルギーによるアナフィラキシーが学校など家庭以外で発症した場合を想定して、エピネフリン注射液を本人あるいは親権者以外の第三者が投与できる使用環境の整備を進める。

(文献は、チェックリストを参照願いたい)

テオフィリン

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	テオフィリン・テオドリップ
b. 剤型	点滴静注用製剤
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	可能
d. 対象年齢	乳児～成人
e. 効能・効果	気管支喘息急性発作 成人と同一か否か；はい 他の適応となる効能・効果、対象疾患があるか；いいえ
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	喘息患者数 114万6000名（厚生省統計情報平成10年より）
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売会社	日研化学株式会社
b. 国内での成人及び小児の開発状況	成人での承認 有 承認年月日；2000年5月 小児での承認 有 開発状況（製剤追加の場合も含む） すでに市販
c. 海外での開発・販売企業	Abbott 社, Baxter 社, McGan 社（いずれも米国）
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有 承認年月日？ 小児での承認 有 開発中であれば開発国と開発状況を記載 すでに市販
3. 日本の添付文書の記載内容 [資料 1]	
a. 商標名	テオドリップ
b. 効能・効果, 対象年齢	気管支喘息, 喘息性（様）気管支炎, 閉塞性肺疾患,（肺気腫, 慢性気管支炎など）における呼吸困難
c. 用法・用量	テオフィリンとして小児には1回2.4～3.2mg/kgを20分以上かけて点滴静注する。 最高用量は1日9.6mg/kgを限度とする。
d. 使用上の注意, 慎重投与, 禁忌等の記載内容	禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤又は他のキサンチン系薬剤に対し重篤な副作用の既往歴のある患者 慎重投与 (1) 急性心筋梗塞, 重篤な心筋障害のある患者 〔心筋刺激作用を有するため症状を悪化させることがある。〕 (2) てんかんの患者 〔中枢刺激作用によって発作を起こすことがある。〕 (3) 甲状腺機能亢進症の患者 〔甲状腺機能亢進に伴う代謝亢進, カテコールアミンの作用を増強することがある。〕 (4) 急性腎炎の患者 〔腎臓に対する負荷を高め, 尿蛋白が増加するおそれがある。〕 (5) 肝障害のある患者 〔テオフィリンクリアランスが低下し, テオフィリン血中濃度が上昇することがある ので, 血中濃度測定等の結果により減量すること。〕 (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人, 産婦, 授乳婦〔「妊婦・産婦・授乳婦 等への投与」の項参照〕 (8) 小児 1) 小児, 特に乳幼児は成人に比べて痙攣を惹起しやすく, また, テオフィリンクリア ランスが変動しやすいのでテオフィリン血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に 投与すること。なお, 次の小児にはより慎重に投与すること。

	<p>①てんかん及び痙攣の既往歴のある小児 〔痙攣を誘発することがある。〕</p> <p>②発熱している小児 〔テオフィリン血中濃度の上昇や痙攣等の症状があらわれることがある。〕</p> <p>③6ヵ月未満の乳児 〔乳児期にはテオフィリンクリアランスが一定していない。6ヵ月未満の乳児ではテオフィリンクリアランスが低く、テオフィリン血中濃度が上昇することがある。〕</p> <p>2) 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)</p>																								
e. その他の問題点																									
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	<p>アミノフィリン持続点滴療法は気管支喘息急性発作に対する治療の1つとして頻用される。小児科で一般的に行われているアミノフィリン持続点滴療法では1日当たり14.4～24mg/kg (テオフィリン11.5～19.2mg/kgに相当) 点滴静注される。これは小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002でも推奨されている。しかし、テオドリップ添付文書では1日の最高用量が9.6mg/kgとなっており、実際の診療の場で使われるテオフィリン量がこの限度量を超えていることが問題である。</p>																								
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況 (できれば数ヶ国について)																									
1) 米国の状況	<p>承認状況： 1982年にTravenol Laboratoriesより発売 添付文書の記載内容： 効能効果、対象疾患 肺気腫、気管支喘息、慢性気管支炎、気管支痙攣疾患に関連する気管支痙攣の症状改善 用法・用量 喘息急性増悪（発作時）のテオフィリン投与スケジュール テオフィリン静注および維持投与量は静脈から間欠的もしくは持続点滴する。ともに投与速度は25mg/分を越えないようし、総テオフィリン量は患者の状態によって下記を参照する。なお、テオフィリン代謝の関係から6ヵ月未満の小児への投与は推奨されない。</p> <p>I、テオフィリン製剤を投与されていない患者</p> <table border="1" data-bbox="595 1189 1394 1608"> <thead> <tr> <th>患者背景</th> <th>初期投与量</th> <th>12時間までの持続投与量*</th> <th>12時間経過後の持続投与量*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>小児 (6ヵ月～9歳)</td> <td>5mg/kg</td> <td>1.0mg/kg/hr</td> <td>0.85mg/kg/hr</td> </tr> <tr> <td>小児 (9～16歳) 喫煙成人</td> <td>5mg/kg</td> <td>0.85mg/kg/hr</td> <td>0.7mg/kg/hr</td> </tr> <tr> <td>その他の非喫煙成人</td> <td>5mg/kg</td> <td>0.6mg/kg/hr</td> <td>0.43mg/kg/hr</td> </tr> <tr> <td>高齢者、肺疾患を併発している患者</td> <td>5mg/kg</td> <td>0.5mg/kg/hr</td> <td>0.26mg/kg/hr</td> </tr> <tr> <td>うっ血性心疾患患者、肝疾患患者</td> <td>5mg/kg</td> <td>0.4mg/kg/hr</td> <td>0.1mg/kg/hr</td> </tr> </tbody> </table> <p>(*標準体重に基づく)</p> <p>II、テオフィリン製剤を投与されている患者 可能であれば患者の最後のテオフィリン製剤の投与時間、投与量、投与方法、薬物(1.0mgのテオフィリンはアミノフィリン約1.25mgに相当する)を調べる。血漿中テオフィリン濃度は1µg/mL上昇させる為の投与量は0.5mg/kg(標準体重)と予測されるので、テオフィリン投与量はこれを参考にすべきである。呼吸困難がまだ見られる場合、理想としてはテオフィリン血漿中濃度が即時に測定できるようであれば投与量を変更する。不可能な場合、効果と副作用の面から医師の判断により投与量を再設定する。5µg/mL血漿中濃度を増加するには、テオフィリン静注量として2.5mg/kgを加えるのにほぼ相当する。過去にテオフィリンによる副作用を経験していない患者では、当投与量で副作用発現の可能性は低い。</p>	患者背景	初期投与量	12時間までの持続投与量*	12時間経過後の持続投与量*	小児 (6ヵ月～9歳)	5mg/kg	1.0mg/kg/hr	0.85mg/kg/hr	小児 (9～16歳) 喫煙成人	5mg/kg	0.85mg/kg/hr	0.7mg/kg/hr	その他の非喫煙成人	5mg/kg	0.6mg/kg/hr	0.43mg/kg/hr	高齢者、肺疾患を併発している患者	5mg/kg	0.5mg/kg/hr	0.26mg/kg/hr	うっ血性心疾患患者、肝疾患患者	5mg/kg	0.4mg/kg/hr	0.1mg/kg/hr
患者背景	初期投与量	12時間までの持続投与量*	12時間経過後の持続投与量*																						
小児 (6ヵ月～9歳)	5mg/kg	1.0mg/kg/hr	0.85mg/kg/hr																						
小児 (9～16歳) 喫煙成人	5mg/kg	0.85mg/kg/hr	0.7mg/kg/hr																						
その他の非喫煙成人	5mg/kg	0.6mg/kg/hr	0.43mg/kg/hr																						
高齢者、肺疾患を併発している患者	5mg/kg	0.5mg/kg/hr	0.26mg/kg/hr																						
うっ血性心疾患患者、肝疾患患者	5mg/kg	0.4mg/kg/hr	0.1mg/kg/hr																						

	<p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容；添付文書 [資料2]</p> <p>禁忌；キサンチンに対する過敏症、冠動脈疾患、消化性潰瘍（緊急時には、医師が他の薬剤との併用でテオフィリン製剤を用いることは止むを得ない）、</p> <p>警告；</p> <p>急速あるいは過量な静脈内投与は中毒（消化器症状、中枢神経症状、循環器症状）を起こす恐れがあるの十分な注意が必要である。エフェドリンや交感神経刺激薬との併用は中度を引き起こしやすくする恐れがある。</p> <p>うっ血性心不全や肝機能が低下した患者ではテオフィリンの血中濃度が高値になる可能性がある。</p> <p>使用上の注意；</p> <ol style="list-style-type: none"> 1、テオフィリンの体内代謝は個人差が大きい。 2、経口の徐放性テオフィリン製剤や類似の薬剤の投与を受けている患者には注意をして投与する必要がある。テオフィリン血中濃度を測定することが理想である。 3、重篤な心疾患、肝疾患、消化性潰瘍のある患者へは注意して投与すべき。 4、エフェドリンや交感神経刺激薬との併用は中毒の危険性を増す。 5、分光光度計や RI で血中濃度を測定する際、コーヒー、お茶、コーラ、チョコレート、アセトアミノフェンは見かけ上の高値を引き起こす。 6、長期にわたり非経口的に投与している症例では、臨床症状の評価や電解質、酸塩基平衡の定期的なチェックが望まれる。 <p>妊婦への投与；</p> <p>テオフィリンは胎盤通過性であり、母乳にも移行する。妊婦への投与の安全性は確立していない。喘息をコントロールできないリスクと勘案して使用すべきである。</p> <p>副作用；</p> <ol style="list-style-type: none"> 1、消化器；嘔気、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、消化性潰瘍の悪化、消化管出血、吐血 2、中枢神経系；神経過敏（興奮、不機嫌、いらいら感）、頭痛、めまい、振戦、痙攣 3、循環器；動悸、頻脈、不整脈、顔面紅潮、高血圧 4、呼吸器；頻呼吸 5、腎；アルブミン尿、利尿、血尿 6、皮膚；蕁麻疹、発疹 7、その他；高血糖、SIADH <p>承認状況；</p> <p>テオフィリン静注製剤は日本と米国のみ販売（ただし、アミノフィリンとしては多数有り）</p>
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochrane Review の評価 [資料3]	<p>タイトル:吸入気管支拡張剤を使用している2歳以上の小児の急性重症喘息に対するアミノフィリンの静脈内投与</p> <p>レビュー者の結論（評価者：Mitra A, Bassler D, Ducharme FM）：急性重症喘息で入院における初期の治療において吸入気管支拡張剤があまり有効でなかった例にはアミノフィリンの追加静脈内投与を考慮すべきである。しかし、その効果は24時間持続するものの、明確な入院期間の短縮や吸入β_2刺激薬の吸入回数の減少はない。アミノフィリンによる治療は嘔吐の危険性の増加を伴う。</p>
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
小児気管支喘息治療・管理ガイドライン (2002) [資料4]	<p>中発作ではβ刺激薬、アミノフィリン点滴静注で反応が不十分な時、アミノフィリン持続点滴を実施</p> <p>また大発作時にはアミノフィリン持続点滴を実施</p>
GINA ガイドライン 2002 P. 137 [資料5]	<p>大発作時にメチルキサンチン静注を考慮。</p> <p>中発作、大発作治療後でも効果不十分の場合、メチルキサンチン静注を考慮。</p>
EBMに基づいた喘息治療ガイドライン (2001) P. 114, P115 [資料6]	<p>中発作以上の喘息発作に対してはアミノフィリン静注または、点滴静注を単独またはβ_2刺激薬吸入を併用して行うことを推奨。発作が軽快しないなら、入院管理の条件でアミノフィリンの持続点滴による維持療法に移る。</p>

NIH ガイドライン 第2版 (和版) (1999) P. 120 [資料7]	テオフィリン/アミノフィリンは適切なβ ₂ 刺激薬吸入治療が行われていれば相可的な効果をもたらさず、副作用を増やす可能性があるので、推奨されない。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容 (カテゴリーについては適宜変えて可)	
対象とする年齢の小児のPKデータ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
市川邦男、日本小児アレルギー学会誌 6 (2) 75-81, 1992 [資料8]	乳幼児におけるテオフィリンクリアランスの変化及び、テオフィリン持続点滴量を検討するため、2カ月-6才の161例のデータを測定。血中濃度が10-20μg/mLに入る様な推奨投与量を算出
2重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
J. Pediatrics, 76 (5) P. 777 (1970) [資料9]	タイトル: Pharmacologic effects of intravenously administered aminophylline in asthmatic children. 方法: 重篤な喘息患者にアミノフィリンを投与し、有効性 (FEV ₁ . 0) を確認した。 ①アミノフィリン4mg/kg 静脈内投与群 (5分), 38例 ②アミノフィリン4mg/kg 点滴静脈内投与群 (8時間), 11例 ③生理食塩水投与群, 10例 結果: ①は全員が臨床的に改善が認められた。②は投与2時間後より効果が認められたが、8時間後でも①の改善度まで達しなかった。③は気管支拡張剤による治療を必要とした。
Yung M Arch Dis Child 79 (5) 405-410, 1998 [資料10]	ツルブタモール吸入、イプラトロピウム吸入、ステロイド静注でも改善しない患児163例にアミノフィリンまたはプラセボを投与 (二重盲検)。アミノフィリン群で呼吸機能が早期より改善。
その他の試験 (国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	アミノフィリン持続点滴療法は気管支喘息急性発作に対する治療の1つとして頻用される。小児科で一般的に行われているアミノフィリン持続点滴療法では1日当たり14.4~24mg/kg (テオフィリン11.5~19.2mg/kgに相当) 点滴静注される。これは小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002でも推奨されている。しかし、テオドリップ添付文書では1日の最高用量が9.6mg/kgとなっており、実際の診療の場で使われるテオフィリン量がこの限度量を超えていることが問題である。添付文書は訴訟の際の重要な証拠となる。現状の使用量では訴訟の際に不利になる恐れがある。
開発が行われなかった理由	
7. どのような開発が適切であると考えられるか	
開発へのアプローチ法	その根拠
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応	
誰 (どこ) が	誰 (どこ) に

アミノフィリン

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果(対象疾患)、対象患者数	
a. 医薬品名(一般名・商標名)	アミノフィリン・ネオフィリン注
b. 剤型	注射用アンプル製剤
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	可能
d. 対象年齢	乳児・小児
e. 効能・効果	気管支喘息急性発作 成人と同一か否か；はい 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか；なし
f. 年間症例数の予測	人口の 4%程度
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売会社	エーザイ株式会社
b. 国内での成人及び小児の開発状況	成人での承認 有 承認 昭和 25 年 10 月 小児での承認 有 承認 昭和 50 年 3 月
c. 海外での開発・販売企業	Abbott 社, Byk-Gulden 社 多数
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有 小児での承認 有
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	ネオフィリン注
b. 効能・効果, 対象年齢	気管支喘息, 喘息性(様)気管支炎, 肺性心, うつ血性心不全, 肺水腫, 心臓喘息, チェーン・ストークス呼吸, 閉塞性肺疾患(肺気腫, 慢性気管支炎など)における呼吸困難, 狭心症(発作予防), 脳卒中発作急性期
c. 用法・用量	アミノフィリンとして, 通常成人 1 回 250mg を 1 日 1~2 回生理食塩水または糖液に稀釈して 5~10 分を要して静脈内に緩徐に注入する。必要に応じて点滴静脈内注射する。 小児には 1 回 3~4mg/kg を静脈内注射する。投与間隔は 8 時間以上とし, 最高用量は 1 日 12 mg/kg を限度とする。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。[資料 1]
d. 使用上の注意, 慎重投与, 禁忌等の記載内容	禁忌(次の患者には投与しないこと) 本剤又は他のキサンチン系薬剤に対し重篤な副作用の既往歴のある患者 慎重投与 (1)急性心筋梗塞, 重篤な心筋障害のある患者 〔心筋刺激作用を有するため症状を悪化させることがある。〕 (2)てんかんの患者 〔中枢刺激作用によって発作を起こすことがある。〕 (3)甲状腺機能亢進症の患者 〔甲状腺機能亢進に伴う代謝亢進, カテコールアミンの作用を増強することがある。〕 (4)急性腎炎の患者 〔腎臓に対する負荷を高め, 尿蛋白が増加するおそれがある。〕 (5)肝障害のある患者 〔テオフィリンクリアランスが低下し, テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので, 血中濃度測定等の結果により減量すること。〕 (6)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (7)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人, 産婦, 授乳婦〔「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照〕 (8)小児 1)小児, 特に乳幼児は成人に比べて痙攣を惹起しやすく, また, テオフィリンクリアランスが変動しやすいのでテオフィリン血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。なお, 次の小児にはより慎重に投与すること。 ①てんかん及び痙攣の既往歴のある小児 〔痙攣を誘発することがある。〕 ②発熱している小児 〔テオフィリン血中濃度の上昇や痙攣等の症状があらわれることがある。〕

	<p>③6 ヶ月未満の乳児 [乳児期にはテオフィリンクリアランスが一定していない。6 ヶ月未満の乳児ではテオフィリンクリアランスが低く、テオフィリン血中濃度が上昇することがある。] 2) 低出生体重児, 新生児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)</p>
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどういう現実的な問題があるのか	<p>アミノフィリン持続点滴療法は気管支喘息急性発作に対する治療の1つとして頻用される。小児科で一般的に行われているアミノフィリン持続点滴療法では1日当たり14.4~24mg/kg 点滴静注される。これは小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002でも推奨されている。しかし、ネオフィリン添付文書では1日の最高用量が12mg/kg となっており、実際の診療の場で使われるアミノフィリン量がこの限度量を超えていることが問題である。</p>

4. 海外の添付文書の記載内容, 承認状況(できれば数ヶ国について)																																									
1) 米国の状況	FDA Labeling Guideline(添付文書の記載要綱) 1) Theophylline Intravenous Dosage Form(米国) [資料2] 適応症: 気管支喘息及び他の慢性肺疾患の急性発作及び可逆的気道閉塞(経口コルチコステロイド及び吸入β2 刺激薬の補助) 投与量: 小児 1~9 歳 0.8mg/kg/hr 9~12 歳 0.7mg/kg/hr 目標とする血中濃度は10 μg/mL																																								
2) ドイツの状況	2) Euphyllong® i.v. 500-Konzentrat(ドイツ) 適応症: 気管支喘息又は閉塞性呼吸器疾患における気道閉塞(気管攣縮)による呼吸困難に対する急性療法 推奨投与量(気管支喘息又は閉塞性呼吸器疾患における気道閉塞(気管攣縮)による呼吸困難に対する急性療法に対して) 推奨投与量は年齢や随伴疾患によって異なってくるので下記を基準にする。 初回投与量																																								
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">投与量(静脈内投与)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>テオフィリンの前投薬が行われていない場合</td> <td colspan="2">20~30 分かけて 4~5mg/kg を静脈内投与する。</td> </tr> <tr> <td>テオフィリンの前投薬が行われていたことが確かな場合、あるいはそれを否定できない場合</td> <td colspan="2">20~30 分かけて 2~2.5 mg/kg を静脈内投与する。</td> </tr> </tbody> </table>			投与量(静脈内投与)		テオフィリンの前投薬が行われていない場合	20~30 分かけて 4~5mg/kg を静脈内投与する。		テオフィリンの前投薬が行われていたことが確かな場合、あるいはそれを否定できない場合	20~30 分かけて 2~2.5 mg/kg を静脈内投与する。																														
	投与量(静脈内投与)																																								
テオフィリンの前投薬が行われていない場合	20~30 分かけて 4~5mg/kg を静脈内投与する。																																								
テオフィリンの前投薬が行われていたことが確かな場合、あるいはそれを否定できない場合	20~30 分かけて 2~2.5 mg/kg を静脈内投与する。																																								
	前投薬の有無が不明でテオフィリンの血漿中濃度の測定も不可能な緊急時には、初回投与量として 20~30 分かけて 2~2.5mg/kg の静脈内投与を行うことができる。こうした用量を選択すれば、過量投与症状のリスクが比較的低下する。 維持投与量																																								
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">1時間あたりのテオフィリン投与量 (mg/kg) (静脈内投与)</th> <th rowspan="2">1日あたりのテオフィリン投与量 (mg/kg) (静脈内投与)</th> </tr> <tr> <th>1~12時間まで</th> <th>13時間以降</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>小児</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>6 ヶ月~9 歳</td> <td>1.00</td> <td>0.80</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>9 歳~16 歳</td> <td>0.80</td> <td>0.65</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>成人</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>- 喫煙者</td> <td>0.80</td> <td>0.65</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>- 非喫煙者</td> <td>0.55</td> <td>0.40</td> <td>9.5</td> </tr> <tr> <td>- 60 歳以上の高齢者及び/又は肺性心</td> <td>0.50</td> <td>0.25</td> <td>9.5</td> </tr> <tr> <td>- 閉塞性心筋症又は重度の肝機能障害</td> <td>0.40</td> <td>0.10~0.15</td> <td>2~4</td> </tr> </tbody> </table>			1時間あたりのテオフィリン投与量 (mg/kg) (静脈内投与)		1日あたりのテオフィリン投与量 (mg/kg) (静脈内投与)	1~12時間まで	13時間以降	小児				6 ヶ月~9 歳	1.00	0.80	19	9 歳~16 歳	0.80	0.65	15	成人				- 喫煙者	0.80	0.65	15	- 非喫煙者	0.55	0.40	9.5	- 60 歳以上の高齢者及び/又は肺性心	0.50	0.25	9.5	- 閉塞性心筋症又は重度の肝機能障害	0.40	0.10~0.15	2~4
	1時間あたりのテオフィリン投与量 (mg/kg) (静脈内投与)		1日あたりのテオフィリン投与量 (mg/kg) (静脈内投与)																																						
	1~12時間まで	13時間以降																																							
小児																																									
6 ヶ月~9 歳	1.00	0.80	19																																						
9 歳~16 歳	0.80	0.65	15																																						
成人																																									
- 喫煙者	0.80	0.65	15																																						
- 非喫煙者	0.55	0.40	9.5																																						
- 60 歳以上の高齢者及び/又は肺性心	0.50	0.25	9.5																																						
- 閉塞性心筋症又は重度の肝機能障害	0.40	0.10~0.15	2~4																																						

5. エビデンスのレベル(別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存)																														
Cochrane Review の評価 (The Cochrane Library Issue 1, 2002) [資料3]	タイトル:吸入気管支拡張剤を使用している2歳以上の小児の急性重症喘息に対するアミノフィリンの静脈内投与 レビュー者の結論(評価者: Mitra A, Bassler D, Ducharme FM): 急性重症喘息で入院における初期の治療において吸入気管支拡張剤があまり有効でなかった例にはアミノフィリンの追加静脈内投与を考慮すべきである。しかし、その効果は24時間持続するものの、明確な入院期間の短縮や吸入β ₂ 刺激薬の吸入回数の減少はない。アミノフィリンによる治療は嘔吐の危険性の増加を伴う。																													
5-1 一国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載																														
小児気管支喘息治療・管理ガイドライン(2002) [資料4]	アミノフィリン投与量の目安 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">年齢(歳)</th> <th colspan="2">投与量</th> </tr> <tr> <th>初期投与(mg/kg)</th> <th>維持量(mg/kg/時)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">あらかじめ経口投与されていない場合</td> <td>2~15</td> <td>4~6</td> <td>0.8~1.0</td> </tr> <tr> <td>15以上</td> <td>4~6</td> <td>0.6~0.8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">あらかじめ経口投与されている場合</td> <td>2~15</td> <td>3~4</td> <td>0.8~1.0</td> </tr> <tr> <td>15以上</td> <td>3~4</td> <td>0.6~0.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>初期投与; 維持液などに希釈して30分以上かけて点滴静注する。</p> <p>2) 乳児</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>アミノフィリン投与量 (mg/kg/時)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6ヵ月~<1歳</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>1歳~<2歳</td> <td>0.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>アミノフィリンの初期投与は4~5mg/kgを30分以上かけて静脈内投与する。</p>					年齢(歳)	投与量		初期投与(mg/kg)	維持量(mg/kg/時)	あらかじめ経口投与されていない場合	2~15	4~6	0.8~1.0	15以上	4~6	0.6~0.8	あらかじめ経口投与されている場合	2~15	3~4	0.8~1.0	15以上	3~4	0.6~0.8	年齢	アミノフィリン投与量 (mg/kg/時)	6ヵ月~<1歳	0.6	1歳~<2歳	0.8
	年齢(歳)	投与量																												
		初期投与(mg/kg)	維持量(mg/kg/時)																											
あらかじめ経口投与されていない場合	2~15	4~6	0.8~1.0																											
	15以上	4~6	0.6~0.8																											
あらかじめ経口投与されている場合	2~15	3~4	0.8~1.0																											
	15以上	3~4	0.6~0.8																											
年齢	アミノフィリン投与量 (mg/kg/時)																													
6ヵ月~<1歳	0.6																													
1歳~<2歳	0.8																													
AHFS Drug Information 2002 Respiratory Smooth Muscle Relaxants: Theophyllines [資料5]	急性気管支収縮に対するアミノフィリンの静脈内投与の目安 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>維持量(初回12時間)</th> <th>維持量(12時間以後)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6ヵ月~9歳</td> <td>1.2mg/kg/hr</td> <td>1.0mg/kg/hr</td> </tr> <tr> <td>9歳~16歳</td> <td>1.0mg/kg/hr</td> <td>0.8mg/kg/hr</td> </tr> </tbody> </table>					維持量(初回12時間)	維持量(12時間以後)	6ヵ月~9歳	1.2mg/kg/hr	1.0mg/kg/hr	9歳~16歳	1.0mg/kg/hr	0.8mg/kg/hr																	
	維持量(初回12時間)	維持量(12時間以後)																												
6ヵ月~9歳	1.2mg/kg/hr	1.0mg/kg/hr																												
9歳~16歳	1.0mg/kg/hr	0.8mg/kg/hr																												
Martindale (2002) Bronchodilators and Anti-asthma Drugs P783 [資料6]	急性重症気管支収縮の治療(小児; 経ロキサンチン製剤を服用していない場合) 初回投与: 4~5mg/kgを20~30分かけて静脈内投与する。 維持量: 1~9歳; 0.8mg/kg/hr 9歳以上; 0.6~0.7mg/kg/hr																													
USP-DI(2002) Bronchodilators, Theophylline P698 [資料7]	気管支拡張剤 小児用量(16歳まで) 初回投与量(現在、テオフィリン製剤を受けていない患者) 5mg/kg(標準体重)を20~30分かけて静脈内投与する。平均血中濃度10μg/mL(5~15μg/mL)とする。 維持投与量 投与する前に血中テオフィリン濃度を測定することを推奨する。テオフィリン血中濃度が確認できれば、初回投与量は標準体重1kgあたり0.5mgのテオフィリン投与によって、原則として血中濃度が1μg/mL上昇するものとして計算することができる。 *国際的に認められた教科書については調査できなかった。																													
エビデンスとして重要な論文名と記載内容																														
対象とする小児のPKデータ	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>分布容積 Vd(L/kg)</th> <th>半減期 t_{1/2}(hr)</th> <th>クリアランス (L/kg/hr)</th> <th>補正係数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><6ヵ月</td> <td>0.33</td> <td>5.4</td> <td>0.042</td> <td>0.81</td> </tr> <tr> <td>6~12ヵ月</td> <td>0.34</td> <td>3.4</td> <td>0.069</td> <td>1.31</td> </tr> <tr> <td>1~4歳</td> <td>0.48</td> <td>3.4</td> <td>0.098</td> <td>1.85</td> </tr> <tr> <td>4~17歳</td> <td>0.40</td> <td>3.0</td> <td>0.092</td> <td>1.75</td> </tr> </tbody> </table> <p>Horai, Y et al: Eur J. Clin. Pharmacol., 23, 111(1982) [資料8] 洞井由紀夫、石崎高志; Pharma Medica 6, 55-61, 1988. [資料9]</p>					分布容積 Vd(L/kg)	半減期 t _{1/2} (hr)	クリアランス (L/kg/hr)	補正係数	<6ヵ月	0.33	5.4	0.042	0.81	6~12ヵ月	0.34	3.4	0.069	1.31	1~4歳	0.48	3.4	0.098	1.85	4~17歳	0.40	3.0	0.092	1.75	
	分布容積 Vd(L/kg)	半減期 t _{1/2} (hr)	クリアランス (L/kg/hr)	補正係数																										
<6ヵ月	0.33	5.4	0.042	0.81																										
6~12ヵ月	0.34	3.4	0.069	1.31																										
1~4歳	0.48	3.4	0.098	1.85																										
4~17歳	0.40	3.0	0.092	1.75																										
2重盲検等の対照薬を用いた比較試験																														

J. Pediatrics, 76(5)P. 777(1970) [資料 10]	<p>タイトル: Pharmacologic effects of intravenously administered aminophylline in asthmatic children.</p> <p>方法: 重篤な喘息患者にアミノフィリンを投与し、有効性(FEVI.0)を確認した。</p> <p>①アミノフィリン 4mg/kg 静脈内投与群(5分), 38例</p> <p>②アミノフィリン 4mg/kg 点滴静脈内投与群(8時間), 11例</p> <p>③生理食塩水投与群, 10例</p> <p>結果: ①は全員が臨床的に改善が認められた。②は投与2時間後より効果が認められたが、8時間後でも①の改善度まで達しなかった。③は気管支拡張剤による治療を必要とした。</p>
Pediatrics. 48. P. 642(1971) [資料 11]	<p>タイトル: Double-blind trial of aminophylline in status severe asthmaticus.</p> <p>要旨: 平均年齢 12 歳の重症喘息患者 23 例に対して、生理食塩水投与群と比較した。アミノフィリン投与群において、投与初日の投与開始 1 時間後に FEV1 予測値の有意な改善が認められた (p<0.01)。</p>

その他の試験 (国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)		
日本小児アレルギー学会雑誌. 13 巻 4 号. P. 43(1999) [資料 12]	<p>タイトル: 小児気管支喘息発作時の外来初期治療におけるアミノフィリン点滴静注と $\beta 2$ 刺激剤吸入の併用効果についての比較検討</p> <p>要旨: 小児の喘息急性発作について、外来治療が可能な発作例 62 例を対象に $\beta 2$ 刺激剤吸入とアミノフィリン点滴静注との効果を比較した。1)アミノフィリン点滴単独群, 2) $\beta 2$ 吸入単独群, 3)併用群とした。臨床スコアでは 3 群間に差は認められなかったが、併用により、末梢気道の早期の改善が認められた。</p>	
Acta Paediatr Jpn. 29 巻 P. 827(1987) [資料 13]	<p>タイトル: Effect of single dose intravenous aminophylline in asthma.</p> <p>要旨: 急性喘息発作を伴う 55 例の小児について、アミノフィリンの静脈内投与(平均 5.2mg/kg; 1~3 時間かけて投与)後の血中濃度と肺機能の関係について検討した。投与後の血中濃度が 10~15 μg/mL で有意に肺機能を改善した。</p>	
6、臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性	アミノフィリン持続点滴療法は気管支喘息急性発作に対する治療の 1 つとして頻用されている。小児科領域で一般的に行われているアミノフィリン持続点滴療法では 1 日当たり 14.4~24.0mg/kg 点滴静注される。この投与量は小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2002 でも推奨されている。しかし、ネオフィリン添付文書では 1 日の最高用量が 12mg/kg となっており、診療の場で実際に使われるアミノフィリン量がこの限度量を超えていることが問題である。添付文書は訴訟の際の重要な証拠となる。現状の使用量では訴訟の際に不利になる恐れがある。	
開発が行われなかった理由		
7、どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	その根拠	
8、現在までの働きかけとそれに対する対応		
誰 (どこ) が	誰 (どこ) に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況

dl-体イソプロテレノール

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名	dl-体イソプロテレノール（イソプレナリン）、商品名 アスプール
b. 剤型	吸入液
c. 市販されている剤型で対応可能か	可能
d. 対象年齢	乳児（1歳から）～成人
e. 効能・効果、対象疾患	気管支喘息重積発作に対する持続吸入療法 成人と同一か：同一 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：はい 重症呼吸器感染症に伴う呼吸障害
f. 年間症例数	病院（424病院）への1年間の販売実績：0.5%液（50ml/本）8058本、1症例が20ml使用するとして、約20,000症例
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	株式会社アズウェル
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有 承認1961年1月31日 小児での承認 有 開発状況：すでに市販
c. 海外での開発・販売企業	Sanofi 社（アメリカ）
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有 小児での承認 有
3. 日本の添付文書の記載内容（資料1）	
a. 商標名	アスプール液0.5%
b. 効能・効果、対象疾患	次の疾患に基づく気管支痙攣の緩解：気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫
c. 用法・用量	ネブライザーなどを用い、塩酸イソプレナリンとして1回3mgを自然呼吸下3-10分でエアゾール吸入（増減）
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	用法関連注意：患者に対し、過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、次の事項およびその他必要と考えられる注意を与える①「ネブライザーなどを用い、通常、成人1回1%液0.3ml（0.5%液0.6ml）（塩酸イソプレナリンとして3mg）を自然呼吸下3-10分でエアゾール吸入する」を守る、②発作が重篤で吸入投与の効果が不十分な場合には、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求める。 禁忌：①エピネフリン等のカテコールアミンを投与中の患者②頻脈性不整脈を合併する患者「心刺激作用により症状が悪化する恐れあり」
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題点があるのか	短時間の使用法のみ記載で低用量持続吸入の使用法が記載されていない。そこで、有用性が認められている持続吸入療法に用いることができない。
4. 海外での添付文書の記載内容、承認状況（できれば数カ国について）	
米国の状況（資料2）	承認状況：市販 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 吸入：気管支喘息、肺気腫、気管支炎、その他慢性気管支肺疾患の気管支痙攣による症状の緩和 用法・用量 液：1：200液はハンドネブライザー、コンプレッサーネブライザー、IPPBで使用。 急性喘息発作時：ハンドネブライザー：1：200液をハンドバルブネブライザーで吸入する（1回は5-15吸入）。必要があれば、一日5回。 閉塞性肺疾患の気管支痙攣：ハンドバルブネブライザー：1：200液を3?4時間以上空けて吸入する。（1回は5-15吸入）