

- phenytoin-induced malformations following stiripentol coadministration in three inbred mouse strains. *Reprod Toxicol.* 1993 Sep-Oct;7(5):439-48.
- Finnell RH, Bennett GD, Slattery JT, Amore BM, Bajpai M, Levy RH. Effect of treatment with phenobarbital and stiripentol on carbamazepine-induced teratogenicity and reactive metabolite formation. *Teratology.* 1995 Dec;52(6):324-32.
- Finnell RH, Kerr BM, van Waes M, Steward RL, Levy RH. Protection from phenytoin-induced congenital malformations by coadministration of the antiepileptic drug stiripentol in a mouse model. *Epilepsia.* 1994 Jan-Feb;35(1):141-8.
- Fujiwara T, Nakamura H, Watanabe M, Yagi K, Seino M. Clinicoelectrographic concordance between monozygotic twins with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 1990; 31: 281-6.
- Fujiwara T, Watanabe M, Takahashi Y, Higashi T, Yagi K, Seino M. Long-term course of childhood epilepsy with intractable grand mal seizures. *Jpn J Psychiatry Neurol*1992; 46: 297-302.
- Fujiwara T, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Takahashi Y, Fukushima K, Watanabe M, Hara K, Morikawa T, Yagi K, Yamakawa K, Inoue Y. Mutations of sodium channel alpha subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 2003; 126: 531-546.
- Harkin LA, Bowser DN, Dibbens LM, Singh R, Phillips F, Wallace RH et al. Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 530-6.
- Hurst DL. Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 1990;31:397-400.
- 井上有史、八木和一。抗てんかん薬の現状と展望。 *MEDICO* 2003;34:465-476.
- 井上有史、西田拓司。てんかん治療の Expert Consensus。 *てんかん研究* 2004; 22: 128-139.
- Ito M, Nagafuji H, Okazawa H, Yamakawa K, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E et al. Autosomal dominant epilepsy with febrile seizures plus with missense mutations of the (Na⁺)-channel alpha 1 subunit gene, SCN1A. *Epilepsy Res* 2002; 48: 15-23.
- Kanazawa O. Medically intractable generalized tonic-clonic seizures in infancy. *J Epilepsy* 1992; 5: 143-8.
- Kanazawa O. Refractory grand mal seizures with onset during infancy including severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* 2001; 23: 749-56.
- Perucca E, Kupferberg HJ. Drugs in development: drugs in early clinical development. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E eds., *Antiepileptic drugs, fifth edition*, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp922-923.
- Levy RH. Cytochrome P450 isozymes and antiepileptic drug interactions. *Epilepsia.* 1995;36 Suppl 5:S8-13.
- Loiseau P, Duche B. Potential antiepileptic drugs: stiripentol. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS eds., *Antiepileptic drugs, fourth edition*, Raven Press, 1995, pp1045-1056.
- Loiseau P, Levy RH, Houin G, Rascol O, Dordain G. Randomized, double-blind parallel multicenter trial of stiripentol added to carbamazepine in the treatment of carbamazepine-resistant epilepsies. An interim analysis. *Epilepsia* 1990;31:618-619.
- Maurizis JC, Rapp M, Madelmont JC, Gillardin JM, Lepage F, Labarre P, Dupuy JM, Veyre A. Disposition of stiripentol in the pregnant and non-pregnant female rat. *Xenobiotica.* 1993 Dec;23(12):1335-43.
- Nieto Barrera M, Candau Fernandez Mensaque R, Nieto Jimenez M. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet's syndrome). Its nosological characteristics and therapeutic aspects. *Rev Neurol.* 2003 Jul 1-15;37(1):64-8. (Spanish)
- 岡鉄治、菊本健一、遠藤文香、井上拓志。てんかんの病因・疫学。 *小児科診療* 2003;10:1649-1657.
- Perez J, Chiron C, Musial C, Rey E, Blehaut H, d'Athis P, Vincent J, Dulac O. Stiripentol: efficacy and tolerability in children with epilepsy. *Epilepsia.* 1999 Nov;40(11):1618-26.
- Phillips NK, Lockard JS. Phenytoin and/or stiripentol in pregnancy: infant monkey hyperexcitability. *Epilepsia.* 1993 Nov-Dec;34(6):1117-22.
- Poisson M, Huguert F, Savatier A et al. A new type of anticonvulsant, stiripentol. *Arzneimittelforschung* 1984;34:199-204.
- Seino M, Higashi T. A group of patients with infant onset secondary generalized epilepsy characterized by refractory grand mal seizures. In: Kimura M, ed. *Mental and physical disability research group sponsored by Ministry of Health and Welfare, Report of*

research group of children's health and environment (1978), 1979: 79-80. (Japanese)
Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Ito M, Nagafuji H, Fukuma G, Mitsudome A et al. Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures. *Neurology* 2001; 57: 703-5.

Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Fukushima K, Shimomura J, Fujiwara T, Hamano S, Inoue Y, Yamakawa K. Frequent mutations of sodium channel type I gene (Nav1.1) in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology* 2002; 58: 1122-1124.

Sugawara T, Tsurubuchi Y, Fujiwara T, Mazaki-Miyazaki E, Nagata K, Montal M, Inoue Y, Yamakawa K. Nav1.1 channel with mutations of severe myoclonic epilepsy in infancy display attenuated currents. *Epilepsy Res* 2003;54:201-207.

Thanh TN, Chiron C, Dellatolas G, Rey E, Pons G, Vincent J, Dulac O. Long-term efficacy and tolerance of stiripentol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome). *Arch Pediatr.* 2002 Nov;9(11):1120-7. French.

Tran A, Treluyer JM, Rey E, Barbet J, Ferracci G, d'Athis P, Vincent J, Pons G. Protective effect of stiripentol on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001 Feb 1;170(3):145-52.

Trevathan E. Epilepsy syndrome-specific anti-epileptic drug therapy for children. *Lancet.* 2000 Nov 11;356(9242):1623-4.

Tran A, Rey E, Pons G, Rousseau M, d'Athis P, Olive G, Mather GG, Bishop FE, Wurden CJ, Labroo R, Trager WF, Kunze KL, Thummel KE, Vincent JC, Gillardin JM, Lepage F, Levy RH. Influence of stiripentol on cytochrome P450-mediated metabolic pathways in humans: in vitro and in vivo comparison and calculation of in vivo inhibition constants. *Clin Pharmacol Ther.* 1997 Nov;62(5):490-504.

Tran A, Vauzelle-Kervroedan F, Rey E, Pous G, d'Athis P, Chiron C, Dulac O, Renard F, Olive G. Effect of stiripentol on carbamazepine plasma concentration and metabolism in epileptic children. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;50(6):497-500.

Vincent JC. Stiripentol. In: Meldrum BS, Porter RJ ed., *New anticonvulsant drugs*, John Libbey, London, 1986, pp255-263.

Wada T, Ishida S, Watanabe Y. *Epilepsy atlas: CT and EEG*. Igaku-Shoin, Tokyo, 1983: 23.

(Japanese)

Watanabe M, Fujiwara T, Terauchi K, Yagi K, Seino M, Higashi T et al. Intractable grand mal epilepsy developed in the first year of life. In: Manelis J, Bentol E, Loefer JN, Dreifuss FE, eds. *Advances in epileptology: the 17th Epilepsy International Symposium*. Raven Press, New York, 1989a: 327-9.

Watanabe M, Fujiwara T, Yagi K, Seino M, Higashi T. Intractable childhood epilepsy with generalized tonic-clonic seizures. *J Jpn Epil Soc* 1989b; 7: 96-105.

Yakoub M, Dulac O, Jambaque I, Plouin P. Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* 1992;14:299-303.

Zhang K, Tang C, Rashed M, Cui D, Tombret F, Botte H, Lepage F, Levy RH, Baillie TA. Metabolic chiral inversion of stiripentol in the rat. I. Mechanistic studies. *Drug Metab Dispos.* 1994 Jul-Aug;22(4):544-53.

課題2 日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会、日本小児神経学会合同研究

平成12年度から、小児神経学、精神医学関連

領域における臨床現場で使用されている向精神薬を主とした、適応外使用医薬品の実態とその解決に向けた取り組みを、関連3学会合同で行っている。本年度は臨床現場で必要とされる薬剤と適応について、もれなくリストアップする目的で、再度アンケートを行い、すでに作成されたプライオリティリストを改訂する作業を行った。

全体の結果については、小児心身医学会からの報告を参照されたい。

日本小児神経学会においては、評議員名に対して電子メールにてアンケート依頼を送付し、メールまたはファックスで回答を得た。

回答者は32名であったが、内2名は小児科以外の診療科医師であったため、除外した。解析可能な回答者227名のうち、小児神経学会に所属する医師は116名であった。その内で評議員の占める実数は不明であるが、3学会のうち、小児神経学会からの依頼が最も遅かったために、他学会からの依頼に回答した評議員もいると思われる。

30名の回答者の内では、他学会にも所属する医師は小児精神神経学会の3名であり、従って、この回答結果は他学会に所属する医師の回答とは異なる傾向を示す可能性も想定された。

主に診療している施設は、大学病院15名

(50%)

であり、ついでその他5名(16.7%)、総合病院4名(13.3%)であり、全体で2番目に多かった診療所勤務医師はわずかに2名であった。

全員が小児科専門医であったが、小児精神、心身領域の専門外来担当者は11名(36.7%)に過ぎず、担当延べ患者数も1-10名が14名(46.7%)と最も多かった。向精神薬の使用経験は2名を除いて「あり」との回答であった。

このように、他学会所属医師と比較して精神、心身領域への関わりは少なく、診療施設として最も多かった大学病院勤務医師の5名のみが専門外来担当で、内2名は小児精神神経学会にも所属する医師であった。それにも関わらず、向精神薬処方経験はほとんどの医師にあり、日常診療する患者層、あるいは合併症状の幅広さが示唆される。

効能効果の追加承認を望む薬剤としては、メチルフェニデートが17名と最も多く、ついでハロペリドール5名、フルボキサミン4名であり、全体で多かったリスペリドン、クロミプラミン、ピモジド、スルピリドがごく少数であったことは、日常業務で担当する患者層の違いを反映しており、ある意味では穏当な結果であった。

また、別の観点からいえば、小児精神、心身領域の専門性が相対的に低い医師にとっても、注意欠陥多動性障害に対するメチルフェニデート、チック症状に対するハロペリドール、自閉症・PDDに対するハロペリドール、フルボキサミンは必要度の高い薬剤であるといえる。今後、経験の比較的少ない小児神経科医が、向精神薬を効果的、かつ安全に使用するためのガイドラインを考えてゆく必要があるといえよう。

表1. 適応申請可能性とエビデンス

疾患群	薬剤	行コリ	104通知	剤型	適応拡大希望疾患	適応疾患	小児用法	禁忌・慎重投与	代替	実現可能性	
けいれん	クロラゼパ酸ナトリウム	5?	X	内	難治性てんかん	神経症	なし	小児等安全性	あり	低	
	リン酸ピリドキサル	6	X	内	West症候群	B6依存症、欠乏症	なし	なし	あり	低	
	ジアゼパム	6	X	内	熱性けいれん、てんかん	神経症、心身症、うつ病、筋けいれん	年齢	乳幼児安全性	あり	低	
	ステイリベントール	1	1	内	乳児重症ミオクロニーてんかん	乳児重症ミオクロニーてんかん	海外		あり	高	
	タイアガビン	1	1	内	難治性てんかん	てんかん	海外		あり		
	オクスカルバゼピン	1	1	内	難治性てんかん	てんかん	海外		あり		
	ビガバリン	1	1	内	West症候群 結節性硬化症	てんかん	海外		あり		
	塩酸フルナリジン	4	X	内	小児交互性片麻痺	発売中止			なし	低	
		ミダゾラム	6	X	注	けいれん重積症	全身麻酔の前投薬、導入、維持 鎮静	体重	未新乳幼小児安全性	あり	中
		リドカイン	6	X	注	けいれん重積症	抗不整脈薬、局所麻酔	なし	なし	あり	中
		フェノバルビタール	1	1?2?	注	けいれん重積症		海外		あり	高
	ロラゼパム	1	1?2?	注	けいれん重積症		海外		あり	中	
	フォスフェニトイン	1	1?2?	注	けいれん重積症		海外		あり	中	
	γグロブリン	6	X	注	難治性てんかん West症候群	重症感染症、川崎病等、ITP	体重	低新安全性	あり	低	
	酒石酸プロテレリン	6	X	注	難治性てんかん West症候群	遷延性意識障害、脊髄小脳変性症	なし	低新乳幼小児安全性	あり	低	
	ジアゼパム	3	1?2?	注腸	熱性けいれん、てんかん		自家製剤		あり	中	
代謝疾患	ビタミンB1	5?6	X	内	ミトコンドリア異常症	ビタミン欠乏症	なし	なし	なし	低	
	ビタミンB2	5?6	X	内	ミトコンドリア異常症	ビタミン欠乏症	なし	なし	なし	低	
	ピオチン	5?6	X	内	ミトコンドリア異常症など	湿疹、接触性皮膚炎	なし	なし	なし	低	
	ユビデカレノン	5?6	X	内	ミトコンドリア異常症	うっ血性心不全	なし	なし	なし	低	
	ジクロロ酢酸	2	X	内	ミトコンドリア異常症		試薬		なし	低	
	アルギニン	6	X	内	ミトコンドリア異常症	高アンモニア血症(OTC欠損症等)	体重	なし	なし	高	
	アルギニン	6	X	注	ミトコンドリア異常症	高アンモニア血症(OTC欠損症等)	体重	なし	なし	高	
	安息香酸ナトリウム	2	X	内	高アンモニア血症					低	
	塩化レボカルニチン	6	X	内	カルニチン欠乏症	プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症	体重	低新乳幼児安全性	なし	中	
	塩化レボカルニチン	1?2?		注	カルニチン欠乏症		海外		なし	中	
	リン	2	X	内	低リン血性くる病		試薬?			低	
	ヒステジン銅	2	X	内			試薬?			低	
睡眠障害	メラトニン	2	X	内	睡眠障害、不登校		試薬		あり	低	
神経筋疾	プレドニゾン	6	X	内	筋ジストロフィー	多発性筋炎、末梢神経炎、MG、MS	なし		なし	中	
	シラザプリル		X	内	拡張型心筋症	高血圧症				中	
	メチルプレドニゾン	6	X	注	免疫性神経疾患	急性脊髄損傷、気管支喘息	なし		あり	中	
	γグロブリン	6	X	注	免疫性神経疾患	CIDP、GBS	体重	低新安全性	あり	中	
精神神経	メチルフェニデート	6	1	内	注意欠陥多動障害	ナルコレプシー、難治性遷延性うつ病	なし	6歳未満の小児禁忌	なし	中	
	マレイン酸フルボキサミン	5?7?	X	内	常同運動、強迫性障害	うつ病、強迫性障害	なし	低新乳幼小児安全性	なし	低	
	ピラセタム	5?7?	X	内	自閉症、行動障害	皮質性ミオクローヌス	なし	低新乳幼小児安全性	なし	低	
	リスベリドン		X	内	強迫性障害	統合失調症	なし	小児安全性	なし	低	
	レボドパ		X	内	自閉症	パーキンソン病	なし		なし	低	
不随意運	レボドパ			内	各種不随意運動	パーキンソン病	なし		なし		
	塩酸トリヘキシフェニジル			内	各種不随意運動	パーキンソン病、向精神薬によるジストニア	なし	小児安全性	なし		
	バルプロ酸ナトリウム			内	舞蹈病 ミオクローヌス	てんかん	なし	低新安全性	なし		
	ジアゼパム			内	各種不随意運動	神経症、心身症、うつ病、筋けいれん	年齢	乳幼児慎重投与	なし		
	クロナゼパム			内	各種不随意運動	てんかん	体重年齢	低新安全性	なし		
	ハロペリドール			内	各種不随意運動	統合失調症 躁病	なし	小児慎重投与	なし		
	カルバマゼピン			内	舞蹈病	てんかん 三叉神経痛 痙攣病	なし		なし		
	ダントロレン			内	各種不随意運動	脳血管障害 脳性麻痺 痙攣性麻痺など	なし	低新乳幼小児安全性	なし		
	パクロフェン			内	各種不随意運動	脳血管障害 脳性麻痺 痙攣性麻痺など	年齢	小児慎重投与	なし		
	プロプラノロール			内	振戦	高血圧 狭心症 不整脈	なし	低新乳幼小児安全性	なし		
	ボツリヌス毒素			注	脳性麻痺	眼瞼けいれん 痙攣性斜頸 片側顔面けいれん	なし	小児安全性	なし		
	酒石酸プロテレリン	6	X	注	不随意運動	遷延性意識障害、脊髄小脳変性症	なし	低新乳幼小児安全性	なし	低	

日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会会員の
向精神薬を主とした薬物の適性使用とその意識に関する意識調査

分担研究者 日本小児心身医学会 石崎 優子 関西医科大学、小児科学講師
日本小児精神神経学会 宮島 祐 東京医科大学、小児科学講師
日本小児神経学会 大澤 真木子 東京女子医科大学、小児科学教授

研究要旨 昨今の小児の心身症ならびに発達障害の増加に伴い、小児科臨床現場でも向精神薬の使用の機会が増加している。そこで日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会の3学会合同で、向精神薬を主とした薬物の適性使用とその意識に関する意識調査を実施した。方法は小児神経学会の評議員203名ならびに小児心身医学会、小児精神神経学会会員のうちの小児科医(各々580名、545名)を対象とし、無記名式のアンケート調査を行った(回収数232通、解析可能な回答数227通)。その結果、回答者の60%が小児精神・心身領域の専門外来を担当していた。向精神薬の使用経験があると回答した者は90%であった。また、最近6年間に向精神薬処方査定された経験があると回答したものは26%であった。「off label」、「orphan drug」という語の理解度では、「知っている」と回答したものはそれぞれ60.4%、74.9%であった。厚生労働省が適応拡大・新規申請審査に際しエビデンスとなる資料を尋ねた結果は、「国際機関で評価された雑誌の総説」、「二重盲検が行なわれている論文」と回答したものが多かった。以上の結果から、平成12・13年度の調査結果と比較すると、大西班の6年間の研究活動を経て、臨床医の薬物の適正使用に関する意識は高まったと考えられた。

研究協力者

日本小児神経学会：林 北見
(東京女子医科大学小児科)
日本小児心身医学会：深井 善光
(東京都立清瀬小児病院小児科)
日本小児精神神経学会：宮地泰士
(名古屋市立大学小児科)
日本小児心身医学会：田中英高
(大阪医科大学小児科)

A. 研究目的

平成12・13年度に上記3学会は合同で、向精神薬を主とした薬物の適性使用とその意識に関する意識調査を実施したが、その後現在に至るまでに、小児科診療の現場における小児心身症ならびに発達障害患者の受診数の急激な増加、ならびに大西班の活動の展開により、学会会員の意識にも変化が生じている可能性が考えられる。そこで3学会ではプライオリティリストの刷新にあたり、再度学会会員の意識集約調査を実施する必要が

あると考え、今回アンケート調査を実施した。

B. 対象と方法

小児神経学会の評議員203名ならびに小児心身医学会、小児精神神経学会会員のうちの小児科医(各々580名、545名)に対して無記名式のアンケート調査を行った。3学会の重複がある場合には回答者各自が1学会に対してのみ返答するよう明記した。

回収数は小児神経学会32通、小児心身医学会116通、小児精神神経学会84通であった。解析可能な回答は227通であった。

C. 結果

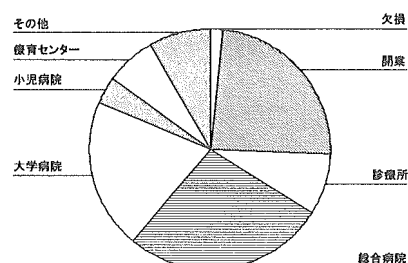
1). 所属学会

所属学会は(重複あり)、小児神経学会116名、小児心身医学会143名、小児精神神経学会110名であった。

2). 回答者が主に診療（特に薬剤投与）している施設

表1. 主に診療(特に投薬)している施設

	度数	パーセント	有効パーセント	累積パーセント
有効回答				
開業	54	23.8	24.2	24.2
診療所	19	8.4	8.5	32.7
総合病院	62	27.3	27.8	60.5
大学病院	46	20.3	20.6	81.2
小児病院	8	3.5	3.6	84.8
療育センター	15	6.6	6.7	91.5
その他	19	8.4	8.5	100.0
合計	223	98.2	100.0	
無回答	4	1.8		
合計	227	100.0		



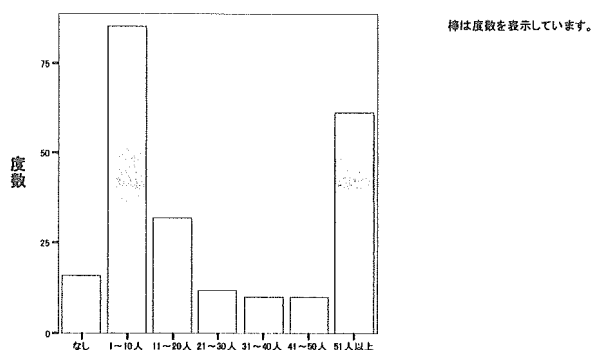
3). 小児科専門医

「専門医である」との回答は 213 名 (93.8%) であった。

4). 小児精神・心身領域の専門外来担当の有無

小児精神・心身領域の専門外来を「担当している」と回答した者は、145 名 (63.9%) であった。

5). 最近 1 ヶ月間の小児精神・心身領域の延べ平均患者数



最近1ヶ月間の小児精神・心身領域の延べ平均患者数

5). 向精神薬の使用経験

向精神薬の使用経験が「ある」と回答した者は 203 名 (89.4%) であった。

6). 最近 6 年間 (=大西発足後に該当) で向精神薬処方を経験した経験

向精神薬を査定された経験があると回答したものは 59 名 (26%) にとどまり、残りの 3/4 は「ない」と回答した。

7) 用語の理解度調査

A 「off label」という語を「知っている」と回答したものは 137 名 (60.4%) であった。

B 「orphan drug」という語を「知っている」と回答したものは 170 名 (74.9%) であった。

8) 厚生労働省が適応拡大・新規申請審査に際しエビデンスとなる資料 (平成 11 年 2 月 1 日付け医薬審第 104 号) がどれかを尋ねた結果は表 2 のようであった。

表 2 適応拡大・新規申請審査に際しエビデンスとなると思う資料

資料の種類	エビデンスになると回答した者の数 (%)		H12 年度
国際機関で評価された雑誌の総説	114	(50.2)	0%
国内学会誌 (査読あり) 掲載された論文	79	(34.8)	40%
二重盲検が行なわれている論文	167	(73.6)	100%
二重盲検はないが有効であると論じた多施設共同研究	85	(37.4)	29%
有効であると論じた症例報告	15	(6.6)	20%
米国 FDA が認めた論文	79	(34.8)	66%

9). 効能・追加承認を望む薬剤

効能・追加承認を望む薬剤として挙げられた薬剤を表3に示す。

3学会ともにメチルフェニデート、フルボキサミンならびにハロペリドールをあげた回答者が

多かった。スルピリドを挙げた者は小児心身医学会に多かった。小児精神医学会では自閉症・PDDに対する薬剤としてピモジド、リスペリドンを挙げた者が多かった。小児神経学会ではジアゼパムにてんかんを挙げた回答が多かった。

表3 効能、効果の追加承認を望む薬剤

一般名	追加承認を希望する疾患名	使用頻度		
		高	中	低
メチルフェニデート	AD/HD(129)、自閉症・PDD(8)、行動異常(1)、心身症(1)、神経症(1)	73	44	15
フルボキサミン	自閉症・PDD(14)、AD/HD(6)、心身症(6)、摂食障害(5)、神経症(4) うつ(3)、強迫性障害(2)、不登校(1)、遺尿症(1)、行為障害(1)	12	16	10
ハロペリドール	チック・トゥレット障害(66)、自閉症・PDD(31)、AD/HD(2)、神経症(1) 心身症(1)、うつ(1)、行為障害(1)、MR(1)	34	30	19
スルピリド	心身症(6)、神経性無食欲症(4)、神経症(3) 食欲不振(1)	4	6	3
ピモジド	トゥレット障害・チック(5)、心身症(3)、神経症(2)、自閉症・PDD(2)、AD/HD(2)、うつ(1)	0	7	10
リスペリドン	自閉症・PDD(27)、チック(7)、AD/HD(4)、行為障害(2) 神経症(1)、心身症(1)、興奮(1)	20	14	1
クロミプラミン	強迫性障害(8)、神経症(2)、心身症(3)、遺尿症(1)、うつ状態(1)、パニック障害(1)	5	10	2
アルプラゾラム	心身症(3)、強迫性障害(1)、自閉症(1)、BPD(1)	3	2	2
イミプラミン	心身症(4)、うつ状態(1)、統合失調症(1)、神経症(1)、夜尿症(遺尿症)(2)	1	6	2
クロニジン	チック・トゥレット障害(6)、AD/HD(4)、PDD(2)、心身症(1)	1	7	4
ジアゼパム	てんかん(17)、睡眠障害(1)、脳性麻痺緊張緩和(1)	8	7	4
クロルプロマジン	自閉症・PDD(2)、心身症(1)、BPD(1)	0	2	2
カルバマゼピン	PDD(4)、心身症(3)、神経症(3)、AD/HD(3)、うつ病(1)、性格障害(1) 発達性運動誘発性アテトーゼ(1)、疼痛(1)、MRの情緒不安(1)	3	6	3
ミルナシプリン	摂食障害(1)、神経症(1)、不安性障害(1)	0	0	2
ペモリン	AD/HD(2)、PDD(1)	0	0	2
パロキセチン	衝動性(AD/HD)(1)、抑うつ状態(1)、自閉症(1)、強迫性障害(1)	1	2	0
エチゾラム	神経症(1)、心身症(1)、興奮(1)、脳性麻痺(痙直型)(1)	3	0	0
プロマゼパム	うつ病(1)、神経症(1)、脳性麻痺(痙直型)(1)	1	1	0
ミダゾラム	不眠症(1)、けいれん重積(1)	1	1	0
タンドスピロン	不登校(1)、PDD(1)	2	0	0
クエチアピン	興奮(1)	0	0	1
ピラセタム	ミオクローヌス(皮質性)	0	1	0
ペロスピロン	興奮(1)	0	0	1
ベタナミン	AD/HD(1)	0	0	1

10). 小児への適応拡大を望む薬剤

小児への適応拡大を望む薬剤を表4に示す。3学会ともにメチルフェニデートとフルボキサミンとの要望が高かった。「9. 効能・追加承認を望む薬剤」と同様に、小児精神神経学会では自

閉症・PDDに対する薬物としてリスペリドンやハロペリドールをあげた者が多かった。小児心身医学会ではタンドスピロンの適応症に心身症を挙げた回答者が多く、小児神経学会ではジアゼパムを挙げた者が多かった。

表4 小児への適応拡大を望む薬剤

一般名	希望する疾患名	使用頻度		
		高	中	低
メチルフェニデート	AD/HD(5)	22	20	14
フルボキサミン	うつ病(5)、強迫性障害(2)、AD/HD、PTSD	24	25	16
エチゾラム	心身症(4)、神経症(1)、うつ病(1)	8	11	11
ハロペリドール	チック(2)、自閉症(1)	12	12	13
タンドスピロン	心身症(3)、うつ病、神経症	7	4	4
スルピリド	神経性食欲不振症(1)、心身症(1)、うつ病(1) 胃十二指腸潰瘍(1)	6	8	7
アルプラゾラム	心身症(2)	3	11	4
リスペリドン	自閉症(1)、自閉症の行動障害(1)、チック(1)、トゥレット障害(1)	9	4	4
プロマゼパム	神経症(2)、心身症(2)、うつ病(1)	4	2	3
クロミプラミン	うつ病(3)	1	4	2
パロキセチン	うつ病(1)	2	3	2
イミプラミン		1	2	1
ゾルピデム		1	2	0
クロニジン		0	2	4
ピモジド		0	0	1
ミルナシプリン		0	1	1
ジアゼパム		3	0	0
リチウム		0	0	2
ベタナミン		0	0	2
クロラゼパ酸	てんかん(1)	0	1	0
カルバマゼピン		1	0	0
トリヘキシフェニジール		0	0	1
ゾピクロン		0	0	1
ビベリジン		0	0	1
フルニトラゼパム		0	0	1

D. 考察

近年の小児科外来への心身症、発達障害児の受診の増加を背景として、日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会の3学会会員の向精神薬を主とした薬物の使用についての意識を探るべく、無記名自記式のアンケート調査を実施した。

その結果、回答者の90%が向精神薬の使用経験があると回答し、小児精神・小児心身領域において薬物（向精神薬）による治療法が普及していることが明らかとなった。しかし、その反面、最近6年間向精神薬処方査定された経験

のある者が全体の1/4であった。今回の調査では査定原因の詳細については不明であるが、1/4という高率に査定されていることは注目に値する。使用者の保健適応の範囲についての知識不足による可能性が考えられるが、このことから適切な病名について適応拡大を進めていく必要性が高いと考えられた。

用語の理解度調査では「off label」と「orphan drug」という語とを「知っている」と回答した者はそれぞれ、60%と75%であった。平成12年度の調査結果では、3学会の役員ならびに一般会員の中でこれらの語を知っていると回答し

た者は「off label」は役員 57%、一般会員 25% であり、「orphan drug」についてはそれぞれ 78%と 55%であった。このことから平成 12 年度の結果と比べて今回の回答者では用語の理解度が高かったと言えよう。すなわち、この 5 年間に「off label」や「orphan drug」、ひいては小児薬物の適正使用に対する知識が普及したことが明らかとなった。

「厚生労働省が適応拡大・新規申請審査に際しエビデンスとなる資料」についての回答では、評価の高い「二重盲検が行なわれている論文」と回答した者は 70%以上で最も高かった（平成 12 年度：100%）。今回の調査では、平成 12 年度には 0%であった「国際機関で評価された雑誌の総説」も 50%がエビデンスとしてあげていた。しかしながら、平成 12 年度には 66%であった「米国 FDA が認めた論文」については今回は約半数の 35%と減少しており、「適応拡大・新規申請審査に際しエビデンスとなる資料」についての知識は本結果からは向上したかどうかの判断は難しかった。今後、このようなエビデンスにのっとった薬物の使用についても知識の普及を進める必要があると考えられた。

まとめとして、近年、小児科の小児精神・小児心身領域において薬物療法は広く普及し、適正使用に関する知識も広がっていると考えられる。しかし、尚も査定経験者も高率であり、引き続き向精神薬の適正使用に関する知識の普及と、それに基づいた薬物療法の臨床データの収集の重要性が再認識された。

E. 業績ならびに活動報告

【論文】

1. 宮島 祐, 星加明德. チック症の薬物療法. 小児科 45(7):1241-1245,2004.
2. Ishizaki Y, et al. Measurement of inferior vena cava diameter for evaluation of venous return in subjects on the 10th day of bed rest experiment. *Journal of Applied Physiology* 2004; 96:2179-2186.
3. Ishizaki Y, et al. The implementation of game in a 20-day head-down tilting bed rest experiment upon mood status and neurotic levels of rest subjects. *Acta Astronautica* 2004;55:945-952.
4. 石崎優子：発達検査、性格検査、心理検査の適応と結果の評価. 小児内科. 2004.36:856-860.

【学会発表】

1. Yamashita, T, Miyajima, T, Nagamitsu, S,

and Matsiishi, T. Survey regarding diagnosis and treatment guidelines for ADHD in Asian Oceanian countries. *アジア・オセアニア小児神経学会, 2004.*

2. 宮島 祐. シンポジウム「我が国の小児科における ADHD の診断治療ガイドライン作成の動向」平成 15 年度厚生労働科学研究；効果的医療技術の確立推進臨床研究（小児疾患）の経過報告「小児科における注意欠陥／多動性障害に対する診断治療ガイドライン作成に関する研究班」, 第 22 回日本小児心身医学会, 2004.
3. 宮島 祐, 田中英高, 林 北見, 宮本信也, 小枝達也, 山下裕史朗, 齋藤万比古, 加我牧子. 小児科における注意欠陥／多動性障害に対する診断治療ガイドライン作成に関する研究班の設立にいたる経緯とその進捗状況. 第 30 回日本小児臨床薬理学会, 平成 16 年 9 月 17, 18 日 於；静岡.
4. Ishizaki Y, et al. Implementation and Benefits of Measures to Manage Children with Psychosomatic and Psychosocial Disorders in Japan, The 11th Congress of the Asian College of Psychosomatic Medicine, 2004 年 10 月.

【報告書】

1. 宮島 祐. 厚生労働科学研究；効果的医療技術の確立推進臨床研究（小児疾患）の経過報告「小児科における注意欠陥／多動性障害に対する診断治療ガイドライン作成に関する研究班」平成 15 年度報告書（主任研究者；宮島 祐）
2. 宮島 祐, 田中英高, 大澤真木子. 平成 15 年度厚生労働科学研究；医薬品等医療技術リスク評価研究事業「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」平成 15 年度報告書（主任研究者；大西鐘壽）小児精神神経領域薬剤について平成 15 年度企業との関わり（3 分科会合同研究）、p p 3 3 7 - 3 4 0 .
3. 大澤真木子, 林 北見, 宮島 祐, 古荘純一, 加我牧子. 平成 15 年度厚生労働科学研究；医薬品等医療技術リスク評価研究事業「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」平成 15 年度報告書（主任研究者；大西鐘壽）. 小児神経学領域における適応外使用薬剤についての検討、p p 1 7 8 - 2 2 4 .

【著書】

1. 宮島 祐, 星加明德. 登校拒否、今日の治

療と看護改訂第2版 pp1412-1415,南江堂、東京,2004

2. 石崎優子：慢性疾患児の長期フォローにおけるポイントと落とし穴. (柳澤正義監修、星加明德編集) 小児科外来診療のコツと落とし穴2 メンタルヘルスケア. 中山書店、p204-205、2004.
3. 石崎優子：心の問題の訴えにある落とし穴ー隠された身体疾患を見落とさない. (柳澤正義監修、田原卓浩編集) 小児科外来診療のコツと落とし穴2 外来診断. 中山書店、p72-73、2004.

抗がん剤併用療法検討会による承認(第一パッチ)

2005.03.11

薬品名	カテゴリー	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 イホスファミド	5(A)(X)①	イホマイド(塩野義)	肺小細胞がん、前立腺がん、子宮頸がん、骨肉種	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	
2 エトポシド	5(A)(X)①	ベプシド(プリストル) 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	睾丸腫瘍 肺小細胞がん	安全性未確認
3 塩酸ドキソルビシン	5(A)(X)①	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、膀胱がん、骨肉種	安全性未確認	組織球増殖性疾患 急性白血病、軟部組織腫瘍、神経芽腫	急性白血病、ウイルス腫瘍、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	

抗がん剤併用療法検討会による承認(第二パッチ)

4 シスプラチン	5(A)(X)①	ランダ(日本化薬) シスプラチン(ヤクルト) プラトシン(協和発酵) プリプラチン(プリストル)	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、非小細胞肺癌がん、食道がん、子宮頸がん、神経芽細胞腫、骨肉種、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 カルボプラチン	5(A)(X)①	パロプラチン(プリストル)	頭頸部がん、肺小細胞がん、睾丸腫瘍、卵巣がん、子宮頸がん、悪性リンパ腫	安全性未確認 投与をさける	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
6 アクチノマイシンD	5(A)(X)①	コスメゲン(武有)	ウイルス腫瘍、絨毛上皮腫、破壊性胞状奇胎	慎重投与	横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、胚細胞腫	ウイルス腫瘍 ユーイング肉腫 フトウ肉腫	0~12歳以上

医師主導による適応拡大

7 塩酸イリノテカン	5(A)(X)①	カンブ(ヤクルト) トボテシン(第一製薬)	小細胞肺癌がん、非小細胞肺癌がん、乳がん、有核細胞がん、子宮頸がん、卵巣がん、胃がん、結腸、直腸がん、悪性リンパ腫	未確立	神経芽腫、横紋筋肉腫		
8 メシル酸イマニチブ	5(A)(X)①	グリベック(ノバルティス)	慢性骨髄性白血病	未確立	CD117の発現が確認された肉腫(骨肉腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫など)		

適応拡大を希望する薬品(チェックリストの作成)

9 超大量メトトレキサート療法	5(A)(X)①	メトトレキサート(武田薬品)	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	未確立	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	
10 シクロホスファミド	5(A)(X)①	エンドキサン(塩野義)	神経腫瘍、骨髄腫など		急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍		
11 G-CSF * 自己注射	5(A)(X)①	ノイトロジン(中外) グラン(キリン) ノイアップ(協和発酵)	先天性好中球減少症	安全性確立	先天性好中球減少症	先天性好中球減少症	
12 塩酸ピラルビシン	5(A)(X)①	テラルビシン(明治製薬) ピノルピン(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		
13 シクロスポリン	5(A)(X)①	サンディミュン (ノバルティス) ネオメルク(メルク・ホエイ) ネオーラル(ノバルティス)	組織球増殖性疾患	未確立	組織球増殖性疾患	組織球増殖性疾患	
14 チオテパ	5(A)(X)①	チスバミン(住友製薬)	卵巣がん、乳がんなど		横紋筋肉腫、神経芽腫 髓芽腫		
15 メシル酸イマニチブ	5(A)(X)①	グリベック(ノバルティス)	慢性骨髄性白血病	未確立	Ph1陽性急性リンパ性白血病		
16 非リチン系グリコシル化アスナロキナーゼ	1)	オスカンパー			急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	
17 エルイナー-L-アスパラギナーゼ	1)	エルイナーゼ			急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	
18 13-oisレチノイン酸	1)	アクタン			神経芽腫	神経芽腫	

* 自己注射への用法変更

1) 大量療法への適応拡大、成人でも行われていない

小児の向精神薬の適正使用に関する製薬会社の意見

分担研究者 日本小児精神神経学会 宮島 祐 東京医科大学、小児科学講師
日本小児神経学会 大澤 真木子 東京女子医科大学、小児科学教授
日本小児心身医学会 石崎 優子 関西医科大学、小児科学講師

研究要旨 日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会の3学会では、プライオリティ・リストに掲載した薬物を中心に、適応拡大に向けての製薬会社の意見や情報を収集した。今回の聞き取りでは適正使用に向けて協力的な企業は少なく、その障壁となっているものは「小児における向精神薬の治験の難しさ」と「治験にかかる費用に比較して小児薬物の利益が低いこと」が挙げられた。今後、小児の適正かつ安全な薬物療法に向けて、製薬企業の意識の改革が不可欠であると考えられた。

研究協力者

日本小児神経学会：林 北見
(東京女子医科大学小児科)
日本小児心身医学会：深井 善光
(東京都立清瀬小児病院小児科)
日本小児精神神経学会：宮地泰士
(名古屋市立大学小児科)
日本小児心身医学会：田中英高
(大阪医科大学小児科)

A. 研究目的

小児心身および精神領域の疾患および発達障害の増加に伴い、向精神薬の使用の機会が増加している。しかしその中で保険の適応にのっとった使用は一握りに過ぎない。薬物の適正使用にむけて医師の意識改革とともに製薬会社の理解と協力が欠かせない。そこで日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会の3学会では、平成15年度にまとめたプライオリティ・リストに挙げた薬物を中心に、適応拡大に向けての製薬会社の意見や情報を収集した。以下に企業別の意見を集約する。

B. 意見(順不同)

1). ノバルティスファーマ (リタリンR)
(最近の小児科におけるADHD診断治療ガイドライン作成に関する研究班)の状況を連絡、および最近確認されたMPH悪用についての企業としての判断についての問い合わせに対する返答)

「MPH悪用の件を弊社の安全性情報部、渉外部、広報部に問い合わせた結果、当記事は日本薬剤師会行政薬剤師会が、2004年度事業の一環として実施した「都道府県における薬務行政の諸問題に関する調査」を取りまとめた結果と思われます。

(<http://www.yakuji.co.jp/contents/headlinenews/hln2005012602.html>)しかし何れの部署においても当記事の内容以上の情報は把握していない、とのことでした。ご指摘にもあった通り、「小児科」から出された処方箋でのリタリンの不正入手についての情報は、現時点でも弊社が知る限りではありません。ご存知のように、リタリンの現在の適応症はナルコレプシーとうつ病(難治性または遷延性)です。この「うつ病」の適応症については、削除も視野に、現在、日本精神神経学会に相談しております。本年5月の日本精神神経学会学術集会におきましては、「リタリンの

功罪（仮題）」というワークショップが行われ、リタリンはうつ病の治療に必要なか否かについて、ディベート形式にてディスカッションされると聞いております。このような状況の中、先生の研究班の活動にも積極的にはご協力できないこと、誠に申し訳なく思っておりますが、どうかご理解賜りますよう、お願い申し上げます。

2). ノバルティスファーマ（クロミプラミン）

保健適応については今までも厚生労働省からの指摘があったが、現状として治験などにかかる費用は大きく、実施は不可能と考える。製薬会社としては、保健適応がなくても臨床医の間で広く用いられており、今更保健適応を申請する必要はないと考えている。

3). ソルベイ製薬（デプロメール）

（市販後調査を準備しており、まもなく開始予定である）

①調査について

一昨年、パロキセチンの自殺増加問題に始まって、SSRIの小児における安全性が審議された。その結果、厚生労働省安全対策課から「フルボキサミンの小児のデータがなく、安全性のデータがないものを放置できない」ので市販後調査の実施を指導された。うつ、小児のOCDに対する市販後調査の実施する。

②治験の内容

厚生労働省から小児用量の申請と承認を伴うプラセボ対象二重盲検試験を要求されている（市販後臨床試験）。対象年齢は8-18歳、対象疾患はうつ、OCDである。各130例を目標とし、約3年間の予定である。現在大西班で予定している書類による申請については、今回の試験が厚生労働省の指導によるものであることから、製薬会社では回答しかねる。（審査管理課に「フルボキサミンを小児市販後臨床試験」について問い合わせを欲しい。）

4). 住友製薬（タンドスピロン）

①適正使用のための治験ならびに申請について
タンドスピロンの小児への適応については製薬

会社としても積極的に（治験も含めて）協力したい。タンドスピロンはセロトニン作用系薬剤という性質上、抗うつ、抗不安作用ともに持っており、精神科ではなく小児科の心身症領域での使用が適応と考えており、本研究班（=小児科学の範囲）の中で審議いただけるのはありがたい。

②申請における問題点

現状としてタンドスピロンは欧米でのデータが少ない。アジア、特に日本が中心である。将来的に小児での適応を申請とする場合には治験・市販後調査などの試験によるデータが必要であると考えている。この点については、厚生労働省、小児科学会薬事委員会、大西班等のご指導により、調査研究をすすめたい。製薬会社としては調査にかかる費用も含めて研究協力の意思がある。

5)旭化成ファーマ（ミルナシプラン）

①背景

ADHDについて治験中のアトモキセチン（SNRI）と類似の薬物であり、したがってアトモキセチンが認可後は類似薬としてミルナシプランの処方も増える可能性がある。

②製薬会社の意向

小児についての海外文献は無く、本邦でも3篇が執筆中という程度であるが、協力できることはしたいが、持ち帰って検討する。

6)ヤンセンファーマ（リスペリドン）

ヤンセンファーマの学術に対して厚労省への申請は進んでいるかとの問い合わせがあり、小児精神神経、小児神経として適応獲得の品目として申請の有無を確認する。ヤンセンとしてはPDDの行動障害に適応をとりたい意向があり、今後の状況に応じて治験を行う計画もある。

C. 考察

以上の意識集約により、製薬企業の理解と協力を得ることが極めて困難であるという状況が明らかになった。しかし、適正使用拡大に向けて、製薬企業の協力は不可欠である。日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会

の3学会の協力のみならず、本研究班全体として、 と考えられた。
製薬企業の理解と協力を働きかけることが必要

薬効別	一般名・基準名	商品名(例)	現行の添付文書における適応疾患						追加承認を希望する疾患名	5(ア)①	現行の適応疾患に対する小児・乳児・幼児に関する記載			カテゴリー			
			特異性	うつ病	躁病	心身症	てんかん	統合失調症			その他	△ 慎重投与 ? 使用経験ない ? 安全性未確立			用法 用量	新規適応が必要なもの	小児適応及び用量設定が必要なもの
												小児	幼児	乳児			
抗不安薬	アルプラゾラム	ソラナックス				○					?	?	?	—		7	
	ユザゾラム	デパス	○	○		○			(急性躁病?)		?	?	?	—		7	
	カモフラゼピン	テグレート			○		○	○		神経症、心身症、自閉症	○	○	○	有	5(ア)①	7	
	アロピダイン	パランス	○	○		○					○	△	△	有		7	
	ジアゼパム	セロシン	○	○		○				てんかん	○	△	△	有	5(ア)①		
	プロマゼパム	レキゾラン	○	○		○					?	?	?	—		7	
	ミダゾラム	ドルミカム							麻酔前投薬・導入・維持、人工呼吸中の鎮静	けいれん薬類	?	?	?	—	5(ア)①		
クワンピロン	セザイール	○			○				(不安投?)	?	?	?	—		7		
抗うつ薬	イミプラミン	トフラニール		○			異	適厚症			○	○	?	有*		7	
	クロミプラミン	アトプラニール		○			異	適厚症	強迫性障害		○	○	?	有*	5(ア)①	7	
	フルボキサミン	テプロメール		○			異	強迫性障害	AD/HD、自閉症、心身症、摂食障害、神経症、パニック障害		18歳未満慎重投与			—	5(ア)①	7	
	パロキセチン	パキシル		○				パニック障害	AD/HD、自閉症、強迫性障害		18歳未満禁忌			—	5(ア)①	7	
	ミルナシプラン	トレドミン		○					摂食障害、神経症		18歳未満慎重投与			—	5(ア)①	7	
	ネモリン	ネタナミン	△	○			禁	ナルコレプシー	AD/HD、自閉症		△	?	?	—	5(ア)①		
	メチルフェニデート	リタリン		○			異	ナルコレプシー	AD/HD、自閉症		△	?	?	—	5(ア)①		
抗精神病薬	スルピリド	ドグマチール		○			○	胃十二指腸潰瘍	心身症、神経性拒食症		?	?	?	—	5(ア)①	7	
	クロロプロマジン	クインタミン	○		○		異	破傷風に伴う痙攣	自閉症		○	○	?	有	5(ア)①		
	ハロペリドール	セリネース			○		異		チック・トゥレット障害、AD/HD、自閉症		△	△	△	—	5(ア)①		
	ピモジド	オーラップ					異	自閉症・精神障害	チック・トゥレット障害、AD/HD		○	○	—	有	5(ア)①		
	リスパリドール	リスパゲール					異		チック・トゥレット障害、AD/HD、自閉症		?	?	?	—	5(ア)①		
	クエチアピン	セロクエル					異		自閉症		?	?	?	—	5(ア)①		
	オランザピン	ゾラレキサ					異		自閉症					—	5(ア)①		
	パロスピロン	ルーラン					異		自閉症					—	5(ア)①		
抗躁	リチウム	リーナス			○		禁		AD/HD、自閉症		?	?	?	—	5(ア)①		
降圧	クロニジン	カタプレス						高血圧	チック・トゥレット障害、AD/HD、自閉症		?	?	?	—	5(ア)①		

符号) * : イミプラミン、クロミプラミンについては適厚症に関する用量の記載のみ有るが、うつ病・うつ状態に関する用量の記載はない。
異 : てんかん患者に対して慎重投与となっているもの

小児血液・腫瘍疾患用薬剤の適応拡大に向けた方略

分担研究者 日本小児血液学会・小児がん学会 月本 一郎 東邦大学医学部小児科学第一講座

研究要旨 2003年11月より開始された「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」の枠組みの中で、小児悪性固形腫瘍に対して従来適応外薬品であった6品目の効能拡大が行われた。この進歩を踏まえ、日本小児血液学会・小児がん学会会員に対して改めて調査を行い、効能拡大を希望する7品目、用量変更を希望する2品目、用法変更を希望する1品目、国内未承認薬3品目があげられた。また、これらに加え、企業主導治験と医師主導治験により、それぞれ2品目が予定(一部開始)されている。

上記のうち、効能拡大を希望する3品目については、現在、他の厚生労働科学研究により研究者主導の臨床試験が行われており、この結果が公表された後に医薬審104号通知による効能拡大を考慮する。また、エビデンスに基づく抗がん剤の適正使用ガイドラインを作成し、標準治療の中の抗がん剤適応外使用の妥当性を示した。

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)

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

日本小児血液学会・小児がん学会会員の調査か

ら、造血幹細胞移植前処置薬として7品目、適応拡大を希望する医薬品9品目、国内未承認薬2品目があげられた。これらの医薬品の使用承認を早期にうるために、医薬審104号により承認がえられる可能性があるものにつき学術論文の収集を完了させた。未承認薬の認可に向けての具体的方策として、両学会および4つの小児科関連の厚生労働省研究班(牧本班、堀部班、中畑班、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. 過去3年間に承認された医薬品

医薬審 104 号通知により、悪性リンパ腫に対する塩酸ダカルバジンが承認された。企業主導の治験により、造血幹細胞移植前処置薬としてのシクロホスファミドとウロミテキサン、シタラビン大量療法が承認となった。ブスルファン静注製剤(5歳以上)、再生不良性貧血に対する抗胸腺細胞グロブリン(ATG)、抗真菌薬ミカファンギンは治験を終了し、承認申請中である。また、準備中の治験は、尿酸酸化酵素であるラスブリカーゼ、ブスルファン静注製剤(5歳未満)の2品目である。

2. 抗がん剤併用療法検討委員会による承認

2003年11月より開始された「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」の枠組みの中で、小児悪性固形腫瘍に対して従来適応外薬品であった6品目の効能拡大が行われた。厚生労働科学研究(小児疾患臨床研究事業:牧本班)の作業部会によって行われた基礎的な情報収集を基に、検討委員会のワーキング委員3名が報告書作成に携わった。第一パッチとしてはイホスファミド、エトポシド、塩酸ドキシソルビシンが2005年2月に承認となった。第二パッチとして、シスプラチン、カルボプラチン、アクチノマイシンDが薬食審の事前評価で承認された段階である。

しかし、これらの医薬品に関して、当面の間は、全国がんセンター協議会(30)、地域がん診療拠点病院(87)、特定機能病院(81)を含む計176医療機関において安全性情報の積極的収集を行う事が義務づけられた。小児がんの25%を治療している全国の小児病院などはこの中に含まれておらず、これらの施設における安全対策が別途必要である。

3. 医師主導治験(大規模治験ネットワーク)で取り組む医薬品

1) 一般名: 塩酸イリノテカン (カテゴリー 5)(7)(1)

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)。

2) 一般名: メシル酸イマチニブ [12歳以上] (カテゴリー 5)(7)(1)

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。

1) は準備中、2) は既に治験が開始されている。

4. 製薬企業主導の治験

1) SR39142(ラブリカーゼ) (カテゴリー 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・アベンティス)

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) 静注用ブスルファン [5歳未満] (カテゴリー 1)

一般名: ブスルファン(麒麟麦酒)

用法: 造血幹細胞移植前処置

5. プライオリティリスト医薬品に取り組むを行った際の、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て資料の収集を行い、報告書に提出した。

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)

6. 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和準備状況(表参照)

抗がん剤併用療法に関する検討委員会の成果によって、これまでのプライオリティリストを大

幅に変更する必要が生じた。考えられる対策別に以下に記す。

1) エビデンス収集により用量変更を目指すべきもの

(1) メトトレキサート〔大量療法〕(カテゴリー5)(7)(1)

①商品名：メソトレキセート(武田薬品)

②対象疾患：急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫

(2) シクロホスファミド

①商品名：エンドキサン(塩野義)(カテゴリー5)(7)(1)

②対象疾患：急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍

(3) G-CSF(レノグラスチム、フィクグラスチム、ナルグラスチム)(カテゴリー5)(7)(1)

①商品名：ノイトロジン(中外)、グラン(キリン)、ノイアップ(協和)

②対象疾患：先天性好中球減少症

2) 臨床試験により、効能追加(一部用量変更)を目指すべきもの

(1) 塩酸ピラルビシン(カテゴリー5)(4)(1)

①商品名：テラビシン(明治製菓)、ピノルビン(日本化薬)

②対象疾患：急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、神経芽腫、横紋筋肉腫、肝芽腫

(横紋筋肉腫、急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫に対しては、臨床試験実施中)

(2) シクロスポリン(カテゴリー5)(7)(1)

①商品名：サンデイミュン(ノバルティス)

②対象疾患：組織球増殖性疾患

(3) チオテパ(カテゴリー5)(4)(1)

①商品名：テスパミン(住友製薬)

②対象疾患：横紋筋肉腫、神経芽腫、髄芽腫

(横紋筋肉腫に対しては、臨床試験実施中)

(4) メシル酸イマチニブ(カテゴリー5)(4)(2)

①商品名：グリベック(ノバルティス)

②対象疾患：フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病

(フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対し、臨床試験実施中)

3) 国内に製剤がないが、必要性の高い薬剤(治験が必要)

(1) PEG-アスパラギナーゼ(カテゴリー1)

①商品名：オスカンパー

②対象疾患：急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫

(2) Erwina asparginase(カテゴリー1)

①商品名：Erwinase

②対象疾患：急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫

(3) 13-cis レチノイン酸(カテゴリー1)

①商品名：アクタン

②対象疾患：神経芽腫

7. その他の取り組み

(1) 抗がん剤適正使用ガイドラインの作成

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、小児固形腫瘍、造血器腫瘍に対する抗がん剤適正使用のガイドラインを作成した。わが国におけるエビデンスを提供し、標準治療の中に含まれる適応外使用抗がん剤の妥当性を示す事により、適応拡大への動きにつながると期待される。

(2) 厚生労働科学研究における臨床試験の推進

造血器腫瘍に関しては厚生労働科学研究(がん臨床研究事業：堀部班)、固形腫瘍に関しては厚生労働科学研究(がん臨床研究事業：金子班)および(小児疾患臨床研究事業：牧本班)を基に、研究者主導の臨床試験が展開されている。これらの結果を基に、医薬審104号通知に基づく適応拡大につなげることが期待される。

(3) 日本小児血液学会の臨床研究評価委員会・日本小児がん学会の臨床研究委員会

上記(2)のような多施設共同で行う臨床試験計画に対し、ICH-GCPに準じた科学性・倫理性の第三者的評価を行っている。これにより、より完成度の高いプロトコールが作成されることが期待される。

D. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 月本一郎：小児急性骨髄性白血病の治療(特別講演)、第 55 回千葉県血液症例検討会、2004.10、千葉
- 2) 月本一郎：小児急性骨髄性白血病の多施設共同研究の現況と今後(シンポジウム)、第 20 回日本小児がん学会総会/第 46 回日本小児血液学会総会、2004.11、京都
- 3) 今泉益栄、多和昭雄、花田良二、月本一郎、他(小児 AML 共同治療研究会):急性前骨髄球形白血病に対する AML99-M3 プロトコール治療成績の予備的解析、第 46 回日本小児血液学会総会、2004.11、京都
- 4) 富澤大輔、月本一郎、他(東京小児がん研究グループ)：乳児期発症急性骨髄性白血病の治療成績の検討、第 46 回日本小児血液学会総会、2004.11、京都
- 5) 嶋田明、林 泰秀、花田良二、多和昭雄、月本一郎、他：AML99 プロトコール登録症例における FLT3 遺伝子異常の解析、第 46 回日本小児血液学会総会、2004.11、京都

2. 刊行論文

- 1) 麦島秀雄、小原 明、大賀正一、小島勢二、藤沢康司、月本一郎：Diamond-Blackfan 貧血の全国調査—その疫学と治療反応性について—。日小血会誌、17：544-553,2003
- 2) Imashuku S, Tsukimoto I, et al: Detection of myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia evolving from aplastic anemia in children, treated with recombinant human G-CSF. *Haematologica* 88(11) : ECR31, 2003
- 3) Ohga S, Ohara A, Kojima S, Fujisawa K, Tsukimoto I, et al: Diamond-Blackfan anemia in Japan: Clinical outcome of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 79:22-30, 2004

- 4) 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。日小血会誌、18：200-209, 2004
 - 5) 月本一郎、徳山美香：小児における ondansetron, granisetron の臨床試験。小児外科、36:929-933, 2004
- ##### 3. 著書
- 1) 月本一郎(分担)：急性骨髄性白血病(AML)、白血病・悪性リンパ腫治療プロトコール集、改訂版、(大野竜三編)、p78-90、医薬ジャーナル社、大阪、2003
 - 2) 月本一郎：小児白血病について、血液のがん—どこまで治るか—(国際診断病理センター編)、p21-45 医療タイムス社、東京、2004
 - 3) 月本一郎：小児白血病の疫学、白血病の基礎と臨床(大野竜三、宮脇修一編)、p70-75、医薬ジャーナル社、大阪、2004

表1. 小児血液・悪性疾患治療上必須で適応拡大を要望する医薬品

日本小児血液学会、日本小児がん学会

抗がん剤併用療法検討会による承認(第一パッチ)

2005.03.11

薬品名	カテゴリ	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 イボスファミド	5(A)X(D)	イボマイド(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	
2 エトポシド	5(A)X(D)	ベプシド(プリストル) 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	睾丸腫瘍 肺小細胞がん	安全性未確認
3 塩酸ドキソルピシン	5(A)X(D)	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 膀胱がん、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、ウイルス腫瘍、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	

抗がん剤併用療法検討会による承認(第二パッチ)

4 シスプラチン	5(A)X(D)	ランダ(日本化薬) シスプラチン(ヤクルト) プラトシン(協和発酵) プリプラチン(プリストル)	睾丸腫瘍、膀胱がん、卵巣がん、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、胃がん、非小細胞肺がん、食道がん、子宮頸がん、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 カルボプラチン	5(A)X(D)	パロプラチン(プリストル)	頭頸部がん、肺小細胞がん、睾丸腫瘍、卵巣がん、子宮頸がん、悪性リンパ腫	安全性未確認 投与をさける	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
6 アクチノマイシンド	5(A)X(D)	コスメゲン(葛有)	ウイルス腫瘍、絨毛上皮腫、壊壊性胞状奇胎	慎重投与	横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、胚細胞腫	ウイルス腫瘍 ユーイング肉腫 ブドウ肉腫	6~12歳以上

医師主導による適応拡大

7 塩酸イリノテカン	5(A)X(D)	カンプト(ヤクルト) トボテン(第一製薬)	小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、有核細胞がん、子宮頸がん、卵巣がん、胃がん、結腸、直腸がん、悪性リンパ腫	未確立	神経芽腫、横紋筋肉腫		
8 メシル酸イマニチブ	5(A)X(D)	グリベック(ノバルティス)	慢性骨髄性白血病	未確立	CD117の発現が確認された肉腫(骨肉腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫など)		

適応拡大を希望する薬品(チェックリストの作成)

9 超大量メトレキサート療法	5(A)X(D)	メトレキサート(武田薬品)	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	未確立	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	
10 シクロホスファミド	5(A)X(D)	エンドキサン(塩野義)	神経腫瘍、骨髄痛など		急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍		
11 G-CSF * 自己注射	5(A)X(D)	ノイトロジン(中外) グラン(キリン) ノイアップ(協和発酵)	先天性好中球減少症	安全性確立	先天性好中球減少症	先天性好中球減少症	
12 塩酸ピラルピシン	5(A)X(D)	テラルピシン(明治製薬) ビノルピシン(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		
13 シクロスボリン	5(A)X(D)	サンディエモン(ノバルティス) ネオメルク(メルク・ホエイ) ネオラル(ノバルティス)	組織球増殖性疾患	未確立	組織球増殖性疾患	組織球増殖性疾患	
14 チオテパ	5(A)X(D)	テスバミン(住友製薬)	卵巣がん、乳がんなど		横紋筋肉腫、神経芽腫 網膜芽腫		
15 メシル酸イマニチブ	5(A)X(D)	グリベック(ノバルティス)	慢性骨髄性白血病	未確立	Ph1陽性急性リンパ性白血病		
16 ポリエチレンジクロールヒースパラギナーゼ	1)	オスカンパー			急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	
17 エルイナーL-アスパラギナーゼ	1)	エルイナーゼ			急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	
18 13-cisレチノイン酸	1)	アクタン			神経芽腫	神経芽腫	

* 自己注射への用法変更

10)大量療法への適応拡大、成人でも行われていない

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

分担研究者 日本小児アレルギー学会 河野 陽一 千葉大学大学院医学研究院小児病態学

研究要旨 小児に適応があるが添付文書上、低出生体重児、新生児、乳児、または4歳以下の幼児に対する安全性が確立されていないことから、4歳以下の乳幼児への使用が明記されていない医薬品について調査し、抗アレルギー薬、吸入ステロイド薬、点鼻用ステロイド薬、キサンチン誘導体、 β 2刺激薬、去痰薬、消炎酵素薬・粘液溶解薬のリストを作成した。これらの医薬品調査に加えて、現在ハチア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使用環境を調査する目的で、食物に起因するアナフィラキシー症状既往患者の保護者に対してアンケート調査を行った。その結果、エピネフリン自己注射液については47.7%の保護者が認知しており、また食物アレルギーによるアナフィラキシーに対してもエピネフリン自己注射液の処方が必要と考える保護者は90%以上にのぼり、約80%の保護者はその処方を希望していることが判明した。

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）

A. 研究目的

アレルギー疾患に処方される多くの医薬品が小児にも適応となり広く処方されている。しかし、小児に適応のある一部の医薬品については、添付文書上、低出生体重児、新生児、乳児、または4歳以下の幼児に対する安全性が確立されていない。そのために医療現場では、乳幼児に対する使用の可否に混乱がみられる。そこで、今年度はこれら乳幼児に対する安全性が確立されていない医薬品を調査し、特に4歳以下の乳幼児への医薬品の適応を明記するよう医薬品企

業へ働きかけることとした。

また現在ハチア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使用環境を調査する目的で、食物に起因するアナフィラキシー症状既往患者の保護者に対してアンケート調査を行った。

B. 研究方法

添付文書上、低出生体重児、新生児、乳児、または4歳以下の乳幼児への使用が明記されていない医薬品について調査し、抗アレルギー薬、吸入ステロイド薬、点鼻用ステロイド薬、キサンチン誘導体、 β 2刺激薬、去痰薬、消炎酵素薬・粘液溶解薬のリストを作成した。

エピネフリン自己注射液に対する認知度、使用の希望などについて、食物に起因するアナフィラキシー症状既往患者の保護者に対してアンケート調査を、日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会と共同で行った1)。