

(投与終了後 2 ~ 5 日目)

・有効性：有効率 94.2% (598/635) vs. 91.1% (617/677)

治癒率 72.4% (460/635) vs. 70.0% (474/677)

非劣性を示しており、対照薬と同等の有効性を示した

・安全性：有害事象 56% (448/797) vs. 59% (474/810)

重篤な副作用 1% (10/797) vs. 2% (13/810)

筋骨格系障害 2% (17/797) vs. <1% (6/810)

対照薬と比較し、筋骨格系障害の発現率が高い傾向が見られるが、忍容性を示した

市中肺炎 (オープン試験)

・症例数：728 (546 LVFX)

・6 ヶ月以上 16 歳未満 (平均：5.5 歳)

・経口 or 注射：10mg/kg x2/ 日、10 日間

(6 ヶ月以上 5 歳未満)

10mg/kg x1/ 日、10 日間

(5 歳以上 16 歳未満)

・対照薬：アモキシシリン / クラバン酸あるいは

セフトリアキソン (6 ヶ月以上 5 歳未満)、

クラリスロマイシンあるいはセフトリアキソン

+ エリスロマイシン (5 歳以上 16 歳未満)

・有効性の指標：有効率

(投与終了後 10 ~ 17 日目)

・有効性：

有効率 92.7% (409/441) vs. 93.9% (138/147)

非劣性を示しており、対照薬と同等の有効性を示す。

・安全性：

有害事象 52% (275/533) vs. 53% (94/179)

重篤な副作用 6% (33/533) vs. 4% (8/179)

筋骨格系障害 3% (17/533) vs. 3% (6/179)

忍容性を示した。

長期サーベイランス試験—

MSD s (筋骨格系障害：腱炎、関節炎、関節痛、歩行異常) の発現

<結論>

投与開始後 30 日目では、LVFX 投与群の 4 種の MSDs 発現率は対照薬と比較して有意な差は認められなかった [LVFX 1.7% (23/1340)、対照薬 0.8% (7/893)、p 値 0.063]。これに対し、投与開始後 60 日目および 1 年目では、LVFX 投与群の 4 種の MSDs 発現率は対照薬と比較して有意に高かった [60 日目：LVFX 2.1% (28/1340)、対照薬 0.9% (8/893)、p 値 0.038、1 年目：LVFX 3.4% (46/1340)、対照薬 1.8% (16/893)、p 値 0.025]。しかしながら、

いずれの事象も一過性であり、持続性の関節疾患ではなかった。

現在、耐性菌増加の懸念を踏まえ、使用制限も考慮した国内 LVFX 小児開発の可否を検討中である。

ニューキノロン薬については、関節障害の問題から小児領域開発が断念されていたが、CPFV の小児適応取得(米国)により状況は変貌を遂げた。CPFV のみならず、多くのニューキノロン薬について小児科領域への開発可能性を示唆している。小児科領域においては、呼吸器領域を中心とした耐性菌感染症等の増加からニューキノロン薬の小児への使用が切望されているものの、米国臨床試験成績から、他系統の抗菌薬より一過性に筋骨格系障害のリスクが高いことが示唆されており、第一選択薬となることは困難かもしれない。

現状、治療に難渋する菌種に優れた抗菌力を有し、成人における豊富な使用実績がある NQ 薬から慎重に小児への投与を考慮することが望ましい。

(3) リネゾリド

注射用リネゾリドは、小児科領域における MRSA 感染症(呼吸器感染症、敗血症、化膿性髄膜炎を含む)、経口リネゾリドは、小児科領域における MRSA 感染症(呼吸器感染症、尿路感染症、皮膚軟部組織感染症を含む)、いずれも新生児を含む小児科領域においての適応拡大が望まれる薬剤としてリストアップした。以下に文献を示す。

① リネゾリド(LZD) 単回静注投与による薬物動態試験を 42 名の乳児を対象に年齢別に 4 群(在胎期間< 34 週で生後< 8 日、在胎期間< 34 週で生後 8 日~12 週、在胎期間 34 週で生後< 8 日、在胎期間 34 週で生後 8 日~12 週)に層別化して実施した。LZD は HPLC/MS 法で定量した。薬物動態学的パラメータは標準的な方法で決定した。全コホート集団から得た CL (0.25 ± 0.12 L/h/kg)、VDss (0.75 ± 0.19 L/kg)、 $t_{1/2}$ (2.8 ± 2.1 h) は過去に報告された小児および青年の値に類似していた。CL は生後 1 週間で急激に、日齢に応じて上昇した。結論：現在承認された乳児および幼児に対する投与方法は生後 8 日以上の新生児

にも適用できると考えられる⁹⁾。

- ② リネゾリド(LZD) の静注/経口投与による安全性試験。グラム陽性菌による感染症(市中感染肺炎、中耳炎、皮膚・皮膚組織感染症(SSSI)、院内肺炎、菌血症)の小児患者 958 名を対象とした。4 つの臨床試験(非対照臨床試験 2 つ、セファドロキシルやバンコマイシンを対照とした無作為試験が 2 つ)を実施した。有害事象(AE)は下痢、嘔吐、軟便、悪心があり、LZD 群では対照群より少なかった。結論：LZD は耐性グラム陽性菌による感染症の小児患者で安全かつ忍容性が高かった¹⁰⁾。
- ③ グラム陽性菌感染小児患者(年齢中央値 1.65 歳) 316 名を対象に無作為非盲検試験を実施し、リネゾリド(LZD) による血液学的有害事象発生を評価した。患者を LZD とバンコマイシン(VCM) に 2:1 の割合で無作為に割り付けた。LZD 群と VCM 群の間でヘモグロビン値の低下のほか、血小板減少症(1.9% 対 0%)、貧血(1.4% 対 1.0%)、好中球減少症(0% 対 0%) など薬物関連の血液学的有害事象に有意差は認められなかった。ヘモグロビン(15.7% 対 12.4%)、血小板(12.9% 対 13.4%)、好中球(5.9% 対 4.3%) の検査値異常の発生頻度は 2 群間で類似していた。結論：これらの小児患者では LZD と VCM による血液学的性質に有意差は認められなかった¹¹⁾。
- ④ メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA) に感染した 0~17 歳の小児 316 名が対象。2 つの臨床試験で、リネゾリド(LZD) の静注/経口投与による有効性と安全性を評価。試験 1 では単純性皮膚・皮膚組織感染症(SSSI) の外来患者を対象とし、セファドロキシル(CDX) と比較したが、臨床的治癒率(92.3% 対 85.7%、 $p=0.64$) と除菌率(92.3% 対 85.7%、 $p=0.64$) に有意差はなかった。試験 2 では肺炎、菌血症、複雑性 SSSI の入院患者を対象とし、バンコマイシン(VCM) と

比較したが、臨床的治癒率(94.1%対90.0%、 $p=0.69$)、除菌率(88.2%と90.0%、 $p=0.89$)に有意差はなかったが、薬物関連有害事象の発生率はVCM群に比して低かった(20%対43%、 $P=0.15$)。結論:MRSA感染の小児に対するLZDの静注/経口投与は有効でありかつ忍容性が高かった¹²⁾。

- ⑤ グラム陽性複雑性皮膚・皮膚組織感染症(CSSSI)の小児(12歳未満)患者120名を対象とした無作為臨床試験であり、静注/経口リネゾリド(LNZ)の有効性と安全性を静注バンコマイシン(VCM)と比較した。治癒率は両群に差はなく(93.2%対90.0%、 $p=0.6$)、薬物関連の有害事象発生率はVCM群に比し有意に低かった(23%対48%、 $P=0.006$)。検査値異常の頻度は両群ともに低く、同程度であった。結論:LZDの静注/経口投与は忍容性が高く安全であり、グラム陽性CSSSIの小児に対する治療としてVCMと同程度の有効性を示した¹³⁾。
- ⑥ 耐性グラム陽性菌院内肺炎(HAP、39名)と菌血症(113名)の小児患者が対象とした無作為臨床試験。静注/経口リネゾリド(LNZ)および静注バンコマイシン(VCM)の有効性と安全性を評価した。治癒率は、HAP患者(90%対100%)、カテーテル関連菌血症患者(84.8%対80.0%)、原因不明の菌血症患者(79.2%対69.2%)で両群に差はなかった。薬物関連有害事象発生頻度はVCM群に比し低かった(19.4%対28.3%、 $P=0.230$)。臨床検査値異常の割合は両群で同程度であった。結論:LZDの静注/経口投与は忍容性が高く安全であり、耐性グラム陽性菌のHAPまたは菌血症の小児に対する有効性はVCMと同程度であった¹⁴⁾。
- ⑦ 院内肺炎、複雑性皮膚・皮膚組織感染症、菌血症、その他の感染症で入院している新生児(生後0~90日)63名を対象とした無作為臨床試験。静注/経口リネゾリド(LNZ)および静注バンコマイシン(VCM)の臨床的有効性と安全性を評価した。臨床的に評価できた患者における臨床的治癒率はLNZ群(84%)とVCM群(77%)で

有意差は認められなかった($P=0.553$)。除菌率も両群に有意差はなかった。臨床検査値は両群で類似していた。薬物関連有害事象の発生はLNZ群(12%)でVCM群(32%)に比して低かった($P=0.058$)。結論:LNZは忍容性が高く、耐性グラム陽性菌感染の新生児の治療にVCMと同程度の有効性を示した¹⁵⁾。

- ⑧ 院内肺炎、複雑性皮膚・皮膚組織感染症、菌血症などの耐性グラム陽性感染症で入院小児患者(0~12歳)321名を対象に、バンコマイシン(VCM)を対照とした無作為臨床試験を実施し、リネゾリド(LNZ)の臨床的有効性と安全性を評価した。臨床的治癒率はLNZ群89%、VCM群85%($P=0.31$)であった。除菌率はLNZ群85~95%、VCM群83~90%で、両群共に高かった。静注投与を行った日数はLNZ群 8.0 ± 4.8 日、VCM群 10.9 ± 5.8 日で、LNZ群が有意に短かった($P < 0.001$)。薬物関連有害事象の発生率はLNZ群19%、VCM群34%で、LNZ群が有意に低かった($P=0.003$)。血液学的事象の発生は少なく、両群で同程度であった。結論:LNZは重篤なグラム陽性菌感染の小児の治療でVCMと同程度の有効性を示した¹⁶⁾。
- ⑨ 単純性皮膚・皮膚組織感染症の小児(5~17歳)455名を対象に無作為二重盲検比較対照の多国間臨床試験を実施し、リネゾリド(LNZ)とセフトロキシル(CDX)の有効性と安全性を比較した。臨床的評価可能な患者における治癒率はLNZ群91.0%、CDX群90.0%($P=0.31$)で、黄色ブドウ球菌の除菌率はLNZ群89.6%、CDX群88.8%であった。最も多く報告された有害事象は胃腸症状であり、群間差はなかった。骨髄抑制も認められなかった。結論:LNZは忍容性が高く、単純性皮膚感染症治療中の小児でCDXと同程度の有効性を示した¹⁷⁾。
- ⑩ 市中肺炎で入院中の小児(12ヵ月~17歳)78名を対象に多施設共同非盲検第II相試験(比較対照なし)を実施し、リネゾリド(LNZ)の安全性、忍容性、薬物動態、有効性を検討した。LNZの血漿中濃度の平均はピーク値 $9.5 \pm 4.8 \mu\text{g/mL}$ 、

トラフ値 $0.8 \pm 1.2 \mu\text{g/mL}$ であった。LNZ 投与終了後 7～14 日の追跡調査時、61 名 (92.4%) は治癒、1 名は非治癒 (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌; MRSA)、4 名は判定保留と考えられた。最も多い有害事象は下痢 (10.3%)、好中球減少症 (6.4%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値の上昇 (6.4%) であった。結論: LNZ は抗生剤耐性グラム陽性球菌に感染し重篤な小児の治療に忍容性が高かった¹⁸⁾。

- ⑪ 小児 (3 ヶ月～16 歳) 58 名を対象にリネゾリド (LNZ) の単回投与薬物動態試験を実施した。血漿中 LNZ は HPLC/MS で定量した。全被験者で忍容性が高かった。年齢と全身クリアランスとの間に弱い有意な相関が認められた。平均 (\pm SD) の消失半減期 $3.0 \pm 1.1\text{h}$ 、全身クリアランス $0.34 \pm 0.15\text{L/h/kg}$ 、見かけの分布容量 $0.73 \pm 0.18\text{L/kg}$ であった。小児の推定全身クリアランス値と分布容量は成人で報告されている値より有意に高かった。10mg/kg 単回投与後 12 時間の血漿中濃度は、感受性試験の結果のある病原菌に対する MIC₉₀ 値より低かった。結論: 小児の治療を対象とした LNZ の臨床試験には、10 mg/kg/日 2～3 回投与が適当であろう¹⁹⁾。

(4) ポリコナゾール

ポリコナゾールは小児科領域における真菌感染症 (カンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス) への適応拡大が望まれる薬剤としてリストアップした。以下に文献を示す。

- ① ポリコナゾール (VRCN) が有用であった末期急性リンパ性白血病 (ALL) に合併したアスペルギルス肺炎の患児 (8 歳 6 ヶ月, 女児) の報告。ALL 再発に対する化学療法施行中に好中球減少のため fluconazole、micafungin 点滴静注をしたが、血清 β -D グルカン値が著明な高値、血中アスペルギルス抗原が陽性となった。抗真菌剤を VRCN 100mg \times 2/day の点滴静注に変更した。投与 10 日目には β -D グルカン値は 56.8pg/mL まで低下し、19 日目には 17.4pg/mL と正常化、アスペルギルス抗原も陰性化した。血液悪性腫瘍治療中の好中

球減少時におけるアスペルギルス感染に対して VRCN は有用と考えられた²⁰⁾。

- ② リボソームアムホテリシン (AMPH) B とカスポファンギン (CPFG) を投与後、ポリコナゾール (VCRZ) で救済治療した侵襲性真菌症患者 10 例 (年齢不明) の臨床データを報告した。CPFG とリボソーム AMPH-B 併用による治療は忍容性が高く、奏功しなかったのは 1 例のみだった。8 例では VCRZ を継続投与したが、これも忍容性が高かった。10 例中 8 例で抗真菌剤治療の反応は良好であった。結論: 抗真菌剤による治療は安全性が高く、重篤な患者で強化治療として使用できると考えられる²¹⁾。
- ③ 免疫不全の小児患者 (2～11 歳) 39 名を対象とした多施設共同試験。ポリコナゾール (VCRZ) 非経口製剤を単回 (3 または 4 mg/kg 体重, 11 名) または反復 (28 名) 投与時の安全性、忍容性、血漿中薬物動態を検討した。成人健常者と異なり、小児での VCRZ の消失曲線は直線的であった。小児に 12 時間毎に 4 mg/kg 投与したときの曝露量 (AUC 中央値 14227 ng \cdot h/mL) は成人への 3 mg/kg 投与時 (AUC 中央値 13855 ng \cdot h/mL) と同程度であった。39 名中 5 名 (12.8%) に視覚障害が認められたが、VCRZ による治療中止はなかった。結論: 小児の VCRZ 消失は成人より速かった。成人 3 mg/kg 投与と同等の血中濃度を達成するためには 4 mg/kg が必要と考えられる²²⁾。
- ④ 真菌感染に対し難治性または薬剤不耐性の患者 273 名の救済治療としての、あるいは治療法がまだ確立されていない感染症の患者 28 名 (年齢不明) の一次治療として、ポリコナゾール (VCRZ) の有効性、忍容性、安全性を評価した。全集団の 50% で満足のできる反応が得られた。VCRZ の有効率はアスペルギルス症 43.7%、カンジダ症 57.5%、クリプトコックス症 38.9%、フサリウム症 45.5%、セドスポリウム感染症 30% であった。VCRZ は忍容性が高く、治療などの中断や減薬した患者は 10% 未満であった。VCRZ は難治性または一般的

でない侵襲性真菌感染症に対し、有効で忍容性の高い治療である²³⁾。

⑤ 難治性あるいは通常の抗真菌剤に不耐性の侵襲性真菌感染症の小児(9ヵ月～15歳)69名を対象とした試験。未承認薬としてのポリコナゾール(VCRZ)を使用した場合の安全性と有効性を検討した。真菌感染の確認又は可能性が高い患者58名中26名(45%)は(完全または部分的に)奏功し、4名(7%)は病態をコントロールでき、25名(43%)は奏功せず、4名(7%)は不耐性により投薬を中止した。23名に肝トランスアミナーゼやビリルビンの上昇、湿疹、視覚異常、光過敏性反応などの薬物関連有害事象がみられた。3名(13%)にVCRZの投与中止となった。これらのデータにより、難治性あるいは通常の抗真菌療法に不耐性の小児における侵襲性真菌感染症に対する適用が可能である²⁴⁾。

⑥ 837名を対象とした多国間多施設共同無作為試験。ポリコナゾール(VCRZ、n=415)の有効性をリポソームアムホテリシン(AMPH-B、n=422)と比較した。全奏功率はVCRZ群26.0%、リポソームAMPH-B群30.6%であった。真菌のブレイクスルー感染報告はVCRZ群(1.9%)がリポソームAMPH-B群(5.0%)より少なかった(P=0.02)。VCRZ群の重篤な投薬関連事象や腎毒性例はリポソームAMPH-B群より少なかったが、一時的な視覚障害(22%対1%、p=0.001)や幻覚(4.3%対0.5%、p=0.001)の事象は多かった。結論。VCRZは好中球減少症や持続性発熱を有する患者に対し、抗真菌剤による経験的治療としてはAMPH-Bの代替薬として可能である²⁵⁾。

(5)注射用アジスロマイシン

注射用アジスロマイシンは、新生児を除く小児科領域において小児科領域における呼吸器感染症(マイコプラズマ、クラミジアを含む)への適応取得を望む薬剤である。マクロライド耐性マイコプラズマ感染症の増加に伴い難治例が増加してきて

おり、年少児ではテトラサイクリンの使用が難しく、小児科領域におけるニューキノロンの適応拡大と共に適応取得が望まれる。以下に文献を示す。

① 単回投与薬物動態試験を0.5～16歳の小児患者32名を対象に4群(0.5～2歳、3～5歳、6～11歳、12～16歳)に分けて実施した。アジスロマイシン(AZM)の血清中濃度はHPLC/MS法で定量した。薬物動態学的指標はノンコンパートメント法で算出した。平均血清中濃度と時間のデータは4つの年齢別グループ間で類似していた。AUC 0-72は $8.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、Cmaxは $2.4 \mu\text{g/mL}$ 、T_{1/2}は65.2hであった。AUC 0-72とCmaxは年齢と関連性がなかった。投与量は忍容性が高く、重大な副作用は認められなかった。結論：AZM10mg/kg単回静注投与(成人の最高用量500mg)後の体内動態は0.5～16歳の小児患者で同程度であった²⁶⁾。

(6)参考文献

- 1) Schluter,G.:Ciprofloxacin :Review of potential toxicologic effects. Am.J .Med. 1987,82 (suppl.4A) :91-93,
- 2) PDR_ entry forCIPRO _ I.V. (Schering) (ciprofloxacin) For Intravenous Infusion
- 3) Food and Drug Administration Pediatric Advisory Committee 2005 June 29 Briefing Information <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4152b1.htm> 1-Year Post Pediatric Exclusivity Postmarketing Adverse Events Review - Ciprofloxacin
- 4) Chien S, Wells TG, Blumer JL, et al. Levofloxacin pharmacokinetics in children. J Clin Pharmacol. 2005; 45:153-160.
- 5) Arguedas A, Dagan R, Pichichero M, et al. An open-label, double tympanocentesis study of levofloxacin therapy in children with, or at high risk for, recurrent or persistent acute otitis media. Pediatr Infect Dis J. 2006; 25

- (12) :1102-9.
- 6) Noel DJ, Arguedas A and the Levofloxacin-Recurrent/Persistent Acute Otitis Media Study Group. Efficacy and safety of levofloxacin in the treatment of children with recurrent and/or resistant acute otitis media. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005; LB2-7.
 - 7) Noel DJ, Blumer J, Saez-Lorens X, et al. Levofloxacin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005;G-836.
 - 8) Noel DJ, Bradley JS, Balis DA, et al. Incidence of musculoskeletal disorders (MSD) in children within one-year of levofloxacin therapy: a large (n=2,233), comparative, prospective trial experience. 2006; 44th Infection Disease Society of America. 2006; LB-27.
 - 9) Kearns GL et al. Impact of ontogeny on linezolid disposition in neonates and infants *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2003 74 (5) :413-22
 - 10) Saiman L et al. Safety and tolerability of linezolid in children *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2003 22 (9 Suppl) : S193-200,
 - 11) Meissner H et al. hematologic effects of linezolid in young children *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003 22 (9 Suppl) : S186-92
 - 12) Kaplan SL et al. Linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2003 22 (9 Suppl) : S178-85
 - 13) Yogev R et al. Linezolid for the treatment of complicated skin and skin structure infections in children *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2003 22 (9 Suppl) : S172-7
 - 14) antausch BA Linezolid for the treatment of children with bacteremia or nosocomial pneumonia caused by resistant gram-positive bacterial pathogens *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2003 22 (9 Suppl) : S164-71
 - 15) Deville JG Linezolid versus vancomycin in the treatment of known or suspected resistant gram-positive infections in neonates *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2003 22 (9 Suppl) : S158-63
 - 16) Kaplan SL et al. Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2003 22 (8) : 677-85
 - 17) Wible K et al. Linezolid versus cefadroxil in the treatment of skin and skin structure infections in children *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2003 22 (4) : 315-22
 - 18) Kaplan SL et al. Linezolid for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized children. Linezolid Pneumonia Study Group *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2001 20 (5) :488-94
 - 19) Kearns GL et al. Single dose pharmacokinetics of linezolid in infants and children *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2000 19 (12) : 1178-84
 - 20) 山本雅樹、他 末期 ALL 患者に合併したアスペルギルス肺炎に対する voriconazole の使用経験 *臨床小児医学* 2006 54 (1,2) :35-39;
 - 21) Cesaro S et al. Safety and efficacy of caspofungin and liposomal amphotericin B followed by voriconazole in young patients affected by refractory invasive mycosis *European Journal of Haematology*, 2004 73 (1) :50-5

- 22) Walsh TJ et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 2004 48 (6) :2166-72
- 23) Perfect JR Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections *Clinical Infectious Diseases* , 2003 36 (9) :1122-31
- 24) Walsh TJ Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children *Pediatric Infectious Disease Journal* , 2002 21 (3) :240-8
- 25) Walsh TJ et al. voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever *New England Journal of Medicine*, 2002 346 (4) :225-34
- 26) Jacobs RF et al. Pharmacokinetics of intravenously administered azithromycin in pediatric patients *Pediatric Infectious Disease Journal*, , 2005 24 (1) :34-9

「小児呼吸器領域における適応外医薬品に関する研究」

分担研究者 日本小児呼吸器疾患学会 井上 壽茂 住友病院小児科 主任部長

研究要旨

日本小児呼吸器疾患学会薬事委員会、ならびに将来構想委員会での検討を通じ、本学会として、特発性間質性肺炎治療薬として有用性が報告され個人使用されているマラリア治療薬であるヒドロキシクロロキン、嚥下機能検査や気管支造影検査に用いられている非イオン性水溶性ヨード造影剤について継続的に取り組むとともに小児呼吸器感染症診療ガイドラインで推奨されているにもかかわらず適応外使用となっている抗菌薬について検討することとなった。ヒドロキシクロロキンについては臨床効果、副作用などについて昨年に引き続き二次アンケート調査を実施、他の治療薬と比較検討を行った。19例の小児特発性間質性肺炎症例に対し全身性ステロイド薬投与が行われ、効果が不十分であった13例のうち8例に追加投与されていた。また免疫抑制剤をまず試みたが無効であった2例にもクロロキンの追加投与が行われていた。結局10例の使用例のうち4例は単独で有効と判定され、2例はステロイドとアザチオプリンとの併用で有効であった。副作用は認められず免疫抑制剤に比し安全性も確認された。今後前向き検討も含め適応取得に向けた取り組みを積極的に継続する予定である。小児呼吸器感染症診療ガイドラインの中でアンピシリンナトリウム、アンピシリンナトリウム・クロキサシリンナトリウムの静注が推奨されているが、小児においては筋注の適応しかないため、使用実態に即した添付文書の内容変更に向け調査を開始した。また、酒石酸キタサマイシン注射薬の供給停止に対応するためジスロマック注射薬の開発の可能性を検討したが、現状では困難との結論に達した。

研究協力者

長谷川久弥	松戸市立病院新生児科
西間三馨	国立病院機構福岡病院
岡田賢司	国立病院機構福岡病院 小児科
土田尚	国立成育医療センター
肥沼悟郎	慶應義塾大学医学部小児科

A. 研究目的

日本小児呼吸器疾患学会では薬事委員会ならびに将来構想委員会において本年度の本学会としての取り組み対象薬剤について検討した結果、昨年度に引き続き特発性間質性肺炎治療のために個人輸入により使用されているマラリア治療薬であるヒドロキシクロロキン、嚥下機能検査、気管支造影検査のために適応外使用されている非イオン性ヨード造影剤、ならびに小児感染症学会と共同で作成された小児呼吸器感染症診療ガイドラインの中に記載されている抗菌剤の適応外使用に関する検討を

行うこととなった。また、製造中止が決定した注射用酒石酸キタサマイシン(静注用ロイコマイシン)に関する会員よりの質問に対する対応を行った。

B. 研究方法と結果

1. ヒドロキシクロロキンについて

昨年度実施した一次アンケート調査の結果、19施設から28例の小児特発性間質性肺炎症例が抽出された。そこで今年度は各症例について詳細な情報を入手し、ヒドロキシクロロキンの使用実態、臨床効果、副作用などについて検討するため、二次アンケート調査を実施した。昨年のアンケートで得られた症例ならびに新たに情報の得られた症例をあわせて、24施設、31症例について二次アンケートを郵送し、平成19年2月末までに15施設、20症例の回答が得られた。このうち、1症例は家族の同意が得られず検討対象からはずした。

結果：性別は男8例、女11例で、姉妹例が1組含まれていた。初発年齢は0ヶ月～11歳3ヶ月(0歳児

が14例で内6ヶ月以下が13例、3ヶ月以下が9例、中央値0歳3ヶ月)、診断時年齢は0ヶ月～13歳2ヵ月(中央値0歳5ヶ月)で発症から診断までの期間は3ヶ月以内が16例であった。診断のために肺生検が10例で実施されていたが、家族の同意が得られなかったり、呼吸状態が不良で実施できなかった例も9例いた。生検実施例の組織所見はDIP7例、UIP1例、NSIP1例、不明1例であった。

治療は全例第一選択薬としてステロイド薬の全身投与が行われており、6例は単独投与で有効であり、5例は治癒、1例は有効であった。これに対し、全身性ステロイドの単独投与で改善が得られなかった13例では併用薬として8例でクロロキンが、5例で免疫抑制剤(シクロスポリン4例、アザチオプリン1例)が追加されていた。ステロイドにクロロキンを追加した8例中3例は有効であったが、治療中止まで改善したのは1例のみであった。クロロキンで十分な効果が得られなかった5例では全例アザチオプリンが追加され3剤併用療法が行われ、2例で有効性が確認された。ステロイドにシクロスポリンを追加した4例はいずれも無効で、内2例ではクロロキンが追加され有効であったが、シクロフォスファミドに変更した1例は死亡、アザチオプリンに変更した1例は無効で肺移植を行っている。ステロイドにアザチオプリンを追加した1例は副作用のため中止し、クロロキンの使用を検討中であった。

以上より、クロロキンは10例で使用され、4例が単独で有効、2例がステロイド、アザチオプリンとの3剤併用療法で有効、1例は無効、3例は効果不明という結果であった。クロロキンの投与量は9～10 mg/kg/日、分2であった。副作用を認めた例はなく、いずれも眼科的検診を1～6ヶ月毎に実施していた。全例院内の倫理委員会や薬剤委員会での手続きを行い、患者保護者の同意を得て用いられていた。薬剤の入手は全例個人輸入により、1例は一時的にマラリア治療施設から譲渡を受けていた。問題点として手続きの煩雑さや経済的負担、飲みにくさ(苦味が強い)、分包の手間などが挙げられた。

2. アンピシリンナトリウム(注射用)、アンピシリンナ

トリウム・クロキサシリンナトリウム(注射用)について

日本小児呼吸器疾患学会は日本小児感染症学会と共同で小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004を上梓したが、この中でペニシリン感受性の肺炎球菌や化膿性連鎖球菌、インフルエンザ菌などによる肺炎に対する選択抗菌薬としてアンピシリンの静注、メチシリン感受性の黄色ブドウ球菌による肺炎に対してはアンピシリン・クロキサシリンの静注を推奨している。しかし、アンピシリンやアンピシリン・クロキサシリンの注射薬は小児に対する筋肉注射のみが適応となっており、静脈注射の適応はない。しかし、今日筋肉注射の反復は筋短縮症などの副作用の問題から可能な限り行わないのが原則である。抗菌薬注射は一般的には静脈内投与が行われており、小児科領域の教科書も静脈内投与を推奨している。このような添付文書が使用状況と全く異なっているという現状については製薬企業も十分認識しており、一部の小児科医からの指摘も行われてきたが問題解決には至らないようである。今回、本学会としては小児薬物療法情報収集事業用プライオリティリストにリストアップすることとしたが、本薬剤があまりにも一般化しすぎており、情報の収集が困難であった。現在諸外国の実情も調査中である。

3. 注射用酒石酸キタサマイシンの供給停止に伴う対応について

注射用酒石酸キタサマイシンはマクロライド系抗菌薬としてマイコプラズマ感染などに用いることのできる静注薬で小児においても用いられてきた。しかし、販売量が少なく製薬企業は供給停止を判断した。これに対し本学会会員から代替薬等の対策を求める意見が提出された。そこで、静注用アジスロマイシン導入の可能性について検討した。現在、アジスロマイシンの内服薬はすでにわが国においても導入され広く普及している。しかし、静注薬はごく限られた国において成人に適応を有するのみであり、小児における適応を有する国は存在しないことが判明した。また、製薬企業はマイコプラズマやクラミジアをはじめとする本薬剤の適応感染症に対し他に既存の有効薬剤が存在し、現在の状況で小児適応を取得することには消極的な

ようである。このような状況を鑑み今回はそれ以上の働きかけはしないことに決した。

C. 考察

日本小児呼吸器疾患学会として未承認薬使用問題検討会議候補薬、及び小児薬物療法根拠情報収集事業用候補薬について薬事委員会ならびに将来構想委員会において検討を行った。その結果、前者の候補薬はリストアップされなかったが、後者の候補薬としてアンピシリンナトリウム（注射用）、アンピシリンナトリウム・クロキサシリンナトリウム（注射用）がリストアップされた。日常診療の中で広く普及している薬剤であるにも関わらず、適応のない使用法が一般化している現状に驚きを禁じえない。今回、小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004 の上梓に伴いアンピシリンやアンピシリン・クロキサシリンの静注が小児適応のない薬剤として記載されている。添付文書と使用実態との乖離を避ける必要性を痛感させる問題である。

本学会では昨年度から本学会としての独自性が高いけれども未承認薬としての基準を満たさないヒドロキシクロロキンについて長期的取り組みを行うことを決定している。ヒドロキシクロロキンはわが国では薬害訴訟の象徴的薬剤であり薬局方から削除されて久しいが、世界的に見てもマラリア治療薬として使用されているものの、小児の特発性間質性肺炎への適応を取得している国はない。しかし、ネルソンの小児科学をはじめとして特発性間質性肺炎の治療としての記載の中には、必ずヒドロキシクロロキンについて記載されており、全身性ステロイド薬の有効性が乏しい例においては併用薬の第一候補となっている。わが国においても個人輸入という手段を介して少数例ではあるがこの薬剤を用いることによって極めて良好な予後が得られている現状を鑑み、予後不良で肺移植の選択機会の乏しいわが国においては本剤の必要性はきわめて高いと考え早期に問題解決を図るための取り組みを積極的に行っていきたいと考えている。そのための基礎資料を蓄積するために昨年度のアンケート調査結果を元に更に詳細な情報を得るためのアンケート調査を実施した。

クロロキン使用例はすでに 10 例に達しており、何れも個人輸入により用いられていた。全身性ステロイド薬の使

用で効果が乏しかった例における第二選択薬として 13 例中 8 例で用いられ 3 例で有効性が確認されている。また、先に免疫抑制剤を併用した例においても多くは効果が得られず 2 例に第 3 選択薬としてクロロキンが用いられている。明らかに免疫抑制剤に比べ臨床的有効性は優れていた。また、投与量を 9 ~ 10mg/kg/日に限定して用いることで眼科的副作用をはじめ全く副作用を認めていないのに比べ、免疫抑制剤は種々の副作用が強く現れている。このように臨床的有用性は相当高いものと思われる結果であった。前述したようにわが国においては小児の肺移植は極めて困難な状況にあり、全身性ステロイド薬が無効であった場合の予後は極めて悲観的な状況にある。ヒドロキシクロロキンも絶対的な効果を有するわけではないが予後の改善に寄与する可能性が期待できる。症例数の比較的多い成人の特発性間質性肺炎における検討が皆無のため、極めて少ない発症例しか存在しない小児の特発性間質性肺炎での比較対象試験は困難であり、前向き検討も含めた有効例の蓄積が必要であると考えている。

小児薬療法根拠情報収集事業用ブライオリティリスト

学会名：日本小児呼吸器疾患学会

平成19年3月20日

要望医薬品	要望内容の概要 (効能・剤形等)	要望年齢	学会内 優先順 位	カテゴリー分類		海外承認(当該効能)・△:他の年齢で適応あり					備考
				医薬品の類型	優先度の根拠	米	英	独	仏	他	
アンピシリンナトリウム(注射用)	小児への適応追加	新生児を含む小児	1	2)-(イ)-②	(ア)-①	○	○	不明	不明	カナダ、インドネシア○	教科書：ガイドラインで感受性菌の第一治療薬であり、広く用いられているが、注射薬については小児での適応がない
アンピシリンナトリウム・クロキシサリンナトリウム(注射用)	小児への静注適応の追加	新生児を含む小児	2	2)-(ア)-②	ア)-②	不明	不明	不明	不明		メチシリン感受性菌での第一選択薬であり、教科書、ガイドラインで静注が推奨されているが、小児では筋注しか認められていない

小児消化器疾患を対象とした適応外薬品における研究調査

分担研究者 日本小児栄養消化器肝臓学会 河島 尚志 東京医科大学小児科

研究要旨

小児栄養消化器肝臓領域における適応薬剤の拡大を目標に、汎用性の高くエビデンスの論文の多いものを中心に検討した。潰瘍性大腸炎、クローン病にたいするメサラジンの小児適応に関して使用成績調査を行った。結果 135 例の小児使用例が集積され有効性、安全性が確認され、小児適応に関して薬品会社より申請を行っている。また、そのほかに潰瘍性大腸炎、クローン病のガイドライン作成、ピロリ菌除菌のガイドライン、胃食道逆流のガイドラインの作成に基づいて関連会社と交渉を行った。さらに学会・研究会に慢性肝炎の治療法ガイドラインの作成のための、ワーキンググループの立ち上げを依頼した。現状においてこの分野における小児適応に関して積極的企業は皆無に近く、何らかのインセンティブが必要である。

研究協力者

小児栄養消化器肝臓学会薬事委員

豊田 茂	神奈川県立汐見台病院小児科
乾あやの	横浜栄共済病院小児科
田尻 仁	大阪府立急性期・ 総合医療センター小児科
今野武津子	札幌厚生病院小児科

2つのワーキンググループの結成の依頼を日本小児肝臓学会に要望書を提出。

胃食道逆流症にたいする薬剤の小児適応の拡大について医薬品衣料機器総合機構安全部と検討アンケート調査への協力

C. 研究結果

- 1) プライオリティーリストは前回と同様の薬剤を順位を変えて提出した。
- 2) ワーキンググループの立ち上げにより小児薬用量の設定を日本小児栄養消化器肝臓病学会潰瘍性大腸炎治療指針作成ワーキンググループにより小児潰瘍性大腸炎治療指針案を作成、日本小児栄養消化器肝臓病学会クローン病治療指針作成ワーキンググループにより小児クローン病治療指針案を作成した。
- 3) メサラジンが日清キョーリン製薬より小児での適応拡大について医政局局長に提出、指導内容に沿って、小児 IBD 患者の実態調査ならびに副作用、容量について調査を行い、調査結果に基づき小児適応について提出した。
- 4) ウルソデオキシコール酸、ミノファージェンシー、レミケードに関して各社と小児申請に関して交渉(意見交換)。
- 5) 2つのワーキンググループにて治療指針の作成が

A. 研究目的

小児栄養消化器肝臓領域における使用薬剤の小児薬用量の設定と小児適応を推進する。

B. 研究方法

薬事委員によるプライオリティーリストの再確認。

各種疾患における分科会におけるワーキンググループの立ち上げによる小児薬用量の設定

メサラジン(薬品名ペンタサ)が日清キョーリン製薬より小児での適応拡大について日本小児科学会と合同により厚生労働省ならびに医政局局長に提出審査

プライオリティーリストの一部の薬品について薬品会社と交渉(ウルソデオキシコール酸、ミノファージェンシー、レミケード)

開始されることとなった（B型肝炎、C型肝炎治療指針）。

- 6) 胃食道逆流症にたいする薬剤の小児適応の拡大について医薬品衣料機器総合機構安全部と検討したが、適応疾患が異なることから、逆流性食道炎の適応とは異なるため添付文書の改定は難しい結論を得た。

D. 考案

メサラジン以外に本年度の小児領域での適応拡大はなく、今後他の薬剤での適応を増やすためにインセンティブが重要と考えられた。また、ワーキンググループの立ち上げにより速やかに症例の集積ならびにエビデンスを得ることが可能であった。

E. 結論

ワーキンググループによるガイドライン作成と薬品会社の協力が最も小児の適応拡大に有用と考えられた。

F. 参考論文

なし

G. 研究発表

なし

<研究発表>

<論文発表>

Working Group of the Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition;

Konno M, Kobayashi A, Tomomasa T, Kaneko H, Toyoda S, Nakazato Y, Nezu R, Maisawa S, Miki K. Guidelines for the treatment of Crohn's disease in children. *Pediatr Int.* 2006;48 (3) :349-52

提出プライオリティリスト

要望医薬品	要望内容の概要 (効能・剤形等)	要望年齢	学会内優先順位	カテゴリー分類		備考
				医薬品の類型	優先度 (アイウ)	
ウルソデオキシコール酸	胆汁うっ滞に伴う肝疾患の利胆、慢性肝疾患における肝機能改善	新生児以上	1	2) - (ア) - ②	①①③	世界 52 カ国において使用され、明らかに肝移植や死亡の時期を遅らせるエビデンスのある薬剤である。すでに小児の教科書レベルに量も記載されている。
ランソプラゾール	胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリに除菌・GER	GER 新生児以上 ヘリコバクター・ピロリ除菌 5 歳以上	2	1) - (イ) - ②	①①③	多くの内外の国にヘリコバクター・ピロリ除菌のガイドライン(小児を含め)に記載され、使用されているにもかかわらず小児適応がない。また、GER の治療ガイドラインに記載されているが、OD 錠であること、適応外使用を多数国内で使用されている。
ファモチジン	GER、胃炎、逆流性食道炎	全小児例	3	2) - (イ)-①	①③③	米国等では小児の適応を有しているが、国内では小児の臨床試験が未実施のため適応を取得していない
ペントサ	潰瘍性大腸炎・クローン病	全小児例	4	3)- (ア)	②②③	すでに製薬メーカーより本年度小児の申請予定、大容量に関しては成人の認可がまだのため行わない
PEG-インターフェロン	C 型慢性肝炎	全小児例	5	3) - (ア)	①②①	有用性は高く、エビデンスのある論文はあるが、18 歳以下での安全性・有用性は不明との記載あり。国内での使用例は現在ごく少数だが、いずれ使用されている IFN がすべてこの製剤に変更になる。
リバビリン	C 型慢性肝炎、慢性肝疾患に肝機能改善	全小児例	6	2) - (イ) - ②	①②①	有用性は高く、PEG-IFN との併用でエビデンスのある論文はあるが、18 歳以下での安全性・有用性は不明との記載あり。国内での使用例は非常に少ない。
ラミブジン	B 型肝炎	全小児例	7	2) - (イ) - ②	①②②	B 型肝炎の経口薬として唯一の薬剤であり、海外での有用性が言われていると同時に国内でのエビデンスが証明されつつある。エビデンスレベルで Ib の論文があり、また FDA は 2 歳以上の小児で承認している。
インフリキシマブ	クローン病	全小児例	8	4)	①①①	小児の適応もあるが安全性が確認されていないとの効能記載となっている。

アザチ オプリン (イム ラン)	潰瘍性大腸 炎・自己免疫 性肝炎・クロ ーン病	全小児例	9	2) - (イ) - ②	①②③	自己免疫性肝炎において治療指針 において一般にステロイドと併用 し、すでに汎用されている。また、 潰瘍性大腸炎・クローン病におい てもガイドラインに記載されている。
サンド スタチ ン 注射液、 LAR	消化管ホル モン産生腫 瘍	新生児を 含む 小児	10	3)-(ア)	①①①	現在、国内での使用実態についての 公表論文は症例報告程度である。サ ンドスタチンの治験における本邦 の症例は17例(注射液15例、LAR2 例)。海外でのエビデンスにより薬 剤の有効性、安全性は確立しており、 NCCNガイドラインにも掲載
ミコフ エノー ル酸モ フェチ ル	肝移植	全小児例	17→1 1	2)-(イ) -②	②①③	成人肝移植では既に海外主要国で 承認がある。また、小児腎移植にお いて広く使用されている。海外での 肝移植の有効性の論文は多数ある が、国内で症例報告程度である。
ポリカ ルボフ イルカ ルシウ ム	過敏性腸症 候群	全小児例	12	4)	①③③	以前に米国において医薬品であっ たが、現在OTC薬となっている。
メシル 酸カモ スタツ ト 100mg	慢性膵炎に おける急性 症状の緩解、 術後逆流性 食道炎	全小児例	13	2) - (イ) - ②	②②①	成人を対象とした臨床試験で本剤 は慢性膵炎の症状(膵臓痛)を緩解 することが認められている。本剤は 慢性膵炎の病態と密接な関連のあ るトリプシンを阻害する唯一の経 口剤である。
ブレデ ニン	自己免疫性 肝炎	全小児例	14	2) - (イ) - ①	?②①	潰瘍性形成のため副腎皮質ステロ イド剤の使用し難い症例にミゾ リピンを使用し良好な経過を得た 症例が報告されている。
モサプ リド	便秘症、慢性 胃炎	全小児例	15	2)-(ア) -②	②③③	成人での適応症は慢性胃炎である がセロトニン 5-HT4 が消化管全般 に分布していることから消化管運 動機能改善薬として幅広く使用さ れている。
グルチ ルリチ ン酸	慢性肝疾患 における肝 機能異常の 改善	全小児例	16	2) - (イ) - ②	②①③	欧州では PhageIII、中国、韓国、イ ンド、台湾などで成人で承認され、 小児領域では国内で頻回に使用さ れている。マニュアルにも記載され ている。
ラベプ ラゾー ルナト リウム	胃潰瘍・十二 指腸潰瘍に おけるピロ リに除菌	5歳以上	17	2)-(イ) -②	②③③	現在小児製剤がなく、国内外のエビ デンスが不足。欧州での小児申請を 検討中。成人の申請中の段階

厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

日本小児心身医学会、日本小児神経学会、日本小児精神神経学会 3 学会合同
向精神薬の小児への処方実態に関する研究報告

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座

研究要旨

向精神薬の 15 歳未満の小児患者に対する使用の実際を明らかにするために、日本外来小児科学会ならびに日本小児精神神経学会に所属する医師を対象として 2006 年 11 月に処方実態調査を行った (対象者数 2535 名、返却率 17.2%)。その結果、小児精神・心身領域の専門医と非専門医とでは患者数と向精神薬の使用頻度に大きな差があった。プライオリティリスト掲載 1 位のメチルフェニデート、リスペリドンならびにリスト外のフルボキサミン (製薬企業による治験進行中のため) については、専門医による 1 か月の平均処方患者数が 10 人を超えており、これらの薬剤を必要としている患者数の多さ、すなわちニーズの高さの面で早急に小児への適応拡大をすすめることが望まれる。

共同研究者

宮島 祐 東京医科大学小児科
伊藤 正利 滋賀県立小児保健医療センター

研究協力者

関口進一郎 慶應義塾大学医学部小児科
深井 善光 東京都立清瀬小児病院 心療小児科
永井 章 国立成育医療センター総合診療部
宮地 泰士 名古屋市立大学小児科
林 北見 東京女子医科大学 八千代医療センター小児科
石崎 朝世 発達協会王子クリニック
田中 肇 旭川医科大学小児科

A. 研究目的

日本小児心身医学会では、日本小児神経学会、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正使用に関して研究活動を展開している。

平成 16 年度は、3 学会会員の向精神薬の適正使用に関する意識調査を実施し、小児への適応拡大の要望の

多い薬剤を明らかにした。17 年度は 3 学会会員により適応拡大の要望の高く、かつ製薬企業が本研究班の活動に賛同し小児への適応拡大の意思のある薬剤の中からプライオリティ・リストを作成しリスト掲載の薬剤に関してエビデンスを収集した。引き続き今年度は以下の 2 つの研究を行った。

- (1) プライオリティリスト 2 位掲載のリスペリドンの米国での適応が追加されたため、情報を収集し、資料の内容の改訂を行った (別添プライオリティリスト、要約表ならびに米国の添付文書参照)。
- (2) プライオリティリスト掲載の薬剤を主とした向精神薬の小児における使用頻度について、処方実態調査を行った。

以下に処方実態調査について報告する。

B. 研究方法

1. 対象と方法

向精神薬に関しては専門医と非専門医により使用頻度に差があると考えられたため、会員に一般小児科医が多い日本外来小児科学会と小児精神心身領域を専門とする小児科医、精神科医等が多い日本小児精神神経学会に所属する医師のうち、2006 年 10 月に日本国内に在住する医師を対象とした (各々 1904 名、629 名)。方法は 2006

年 11 月上旬に質問紙を郵送し、ファックスによる返送を求めた。

C. 研究結果

1. 返却率

返却数は日本外来小児科学会 321、日本小児精神神経学会 122 の計 443 (返却率= 17.5%) であった。うち解析可能な回答数は 438 (日本外来小児科学会 317、日本小児精神神経学会 121) であった。

2. 対象者の特性

- 1) 専門科は小児科 386 名、精神科 37 名、その他 15 名であった。
- 2) 小児精神・心身領域を専門とすると回答した者は 117 名、しないと回答した者は 279 名、どちらともいえないと回答した者は 38 名であった。
- 3) 向精神薬のオフラベル使用の経験があると回答した者は 181 名 (41.3%)、ないと回答した者は 232 名 (53.0%)、わからないと回答した者は 20 名 (4.6%) であった。
- 4) 小児精神・心身領域の平均患者数(月当たり)は、0 人が 1/4 ならびに 1~10 人が半数と全体の 3/4 をしめた。一方 51 人以上が 15% であり、専門医と非専門医の二極化が見られた(図 1)。

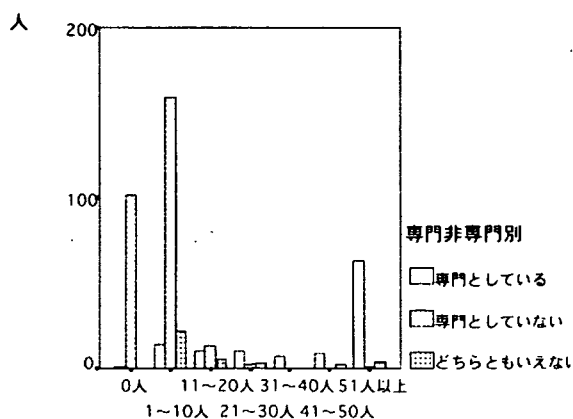


図 1. 小児精神・心身領域の平均患者数 (ノ月)

3. 小児領域で向精神薬が必要と考える問題

表 1 に、向精神薬による治療が必要と考える症状・問題を示す(専門医、非専門医を併せたもの)。注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) では、回答者の 3/4 が薬物療法が必要と考えていた。抑うつ、不安、強迫、ならびに睡眠障害については半数以上、心身症、チック症、広汎性発達障害 (PDD) では約 40% の回答者が薬物治療が必要と考えていた。

4. 向精神薬の処方実態

2006 年 10 月の 1 か月間に、15 歳未満の患者に使用した向精神薬名と処方したのべ人数を尋ねた。

1) プライオリティリスト掲載薬剤

表 2 に、プライオリティリストに掲載した 6 薬剤の処方頻度を示す。小児精神・心身領域の専門医の平均処方頻度は、1 位のメチルフェニデートは 15 人、2 位のリスペリドンは 10 人と高かった。アルプラゾラムとエチゾラムは凡そ 4 人、タンドスピロンは 1 人であった。

2) プライオリティリスト掲載以外の薬物

プライオリティリスト掲載薬剤以外に使用頻度の高かった薬剤を表 4 に示す(おおよそ 1 か月に 1 人以上の薬剤をあげた)。フルボキサミンは専門医によって月平均 10 人以上に処方されていた。

D. 考案

15 歳未満の小児患者に対する向精神薬の処方実態調査を行った。向精神薬のオフラベル使用の経験があると回答した者は、回答者全体の 40% にのぼり高い割合でオフラベル使用が行われていた。また小児精神・心身領域の専門医では、1 か月平均で 10 人以上処方している薬剤が複数あることが明らかになった。

小児への向精神薬のオフラベル使用については、諸外国でも問題となっており、オーストラリアでは小児科医ならびに児童精神科医の 40%¹⁾、オランダでは疾患によって 19-71%²⁾ のオフラベル使用が報告されている。今回の調査で回答者の 40% がオフラベル使用の経験があり、本邦での向精神薬のオフラベル問題は早期の解決が望ま

れる重要な問題になっていることが明らかになった。

プライオリティ・リスト1、2位のメチルフェニデート、リスベリドン、専門医では1か月に10人以上に対して使用されており、使用頻度の面からも早急に小児への適応拡大が望まれる。エチゾラム、アルプラゾラムは1か月に4人、セティールは1人と上位2薬剤より少ないものの使用されており、小児の精神・心身領域の臨床において必要性の高い薬剤と考えられる。

なおリスト掲載以外の薬剤のうち、1か月あたり10人以上に使用されていたフルボキサミンは製薬企業により小児への適応拡大のための治験中であるが、この調査結果からも小児における適応拡大の必要性の高さが明らかとなった。他の3薬剤は、過年度の研究において適応拡大に関する製薬企業の同意確認がとれない等の理由によりプライオリティリストへの掲載を見送った。しかし処方の実態が明らかになった以上、製薬企業への再度の説明や安全性に関する情報の収集に努めるべきであろう。

F. 参考論文

1. Efron D, et al. Prescribing of psychotropic medications for children by Australian pediatricians and child psychiatrists. *Pediatrics* 2003; 111; 372-375.
2. Jacqueline G, et al. Psychoactive drug prescribing by Dutch child and adolescent psychiatrists. *Acta Paediatrica* 2005; 94: 1484-1487.

G. 研究発表

<研究発表>

1. 石崎優子、深井善光、永井 章、宮島 祐、田中英高. 小児心身医学会会員の向精神薬の適正使用に関する意識調査—小児心身医学会薬事委員会の活動報告—。第24回日本小児心身医学会。東京、2006年9月。

<論文発表>

1. 石崎優子、宮島 祐、大澤真木子、林 北見、深井善光、宮地泰士、田中英高. 小児神経、小児心身および小児精神神経学会会員の向精神薬の適正使用に関する意識調査。日本小児臨床薬

理学会雑誌 (2006:19:104-107)

2. 石崎優子. 向精神薬の特徴と使用上の留意点。日本小児臨床薬理学会雑誌 (2006:19:87-90)
3. Ishizaki Y, Fukuoka F, Tanaka H, Taniuchi S, Kaneko K. Does a 16-Day Bed-rest cause a deterioration of executive function? *Journal of Gravitational Physiology*. 2006; 13: P21-22.

表 1

以下の症状に対して、向精神薬治療が必要と考えますか(%)

	抑うつ	不安	強迫	睡眠障害	心身症	チック	AD/HD	PDD	行為障害(非行)
はい	65.8	60.3	55	50	40.9	38.4	74.7	42	21.7
いいえ	32.2	37.4	42.9	47.7	57.1	59.6	23.3	55.9	76.3

表 2

1か月当たりに当該薬剤を使用した人数 (概ね2006年10月) (プライオリティリスト掲載薬剤)

専門非専門別		メチルフェニデート	リスペリドン	アルプラゾラム	タンドスピロン	エチゾラム
専門医	平均値	15.58	10.43	4.16	.97	3.91
	度数	117	117	117	117	117
	標準偏差	57.028	23.016	27.888	4.904	13.864
非専門医	平均値	.13	.04	.09	.03	.23
	度数	279	279	279	279	279
	標準偏差	.576	.285	.431	.260	.913
どちらともいえない	平均値	1.63	1.03	.32	.05	.47
	度数	38	38	38	38	38
	標準偏差	2.572	2.377	.989	.226	.979
合計	平均値	4.43	2.93	1.21	.28	1.24
	度数	434	434	434	434	434
	標準偏差	30.302	12.781	14.553	2.582	7.399

表 3

1か月当たりに当該薬剤を使用した人数 (概ね2006年10月) (プライオリティリスト掲載薬剤)

専門非専門別		ハロペリドール	フルボキサミン	スルピリド	ピモジド
専門医	平均値	6.25	11.56	.97	3.37
	度数	117	117	117	117
	標準偏差	46.406	58.661	5.478	27.906
非専門医	平均値	.01	.07	.02	.00
	度数	279	279	279	279
	標準偏差	.146	.423	.158	.060
どちらともいえない	平均値	.34	.21	.03	.18
	度数	38	38	38	38
	標準偏差	1.649	.741	.162	.865
合計	平均値	1.72	3.18	.28	.93
	度数	434	434	434	434
	標準偏差	24.182	30.790	2.870	14.522

日本小児神経・小児心身・小児精神神経学会
日本小児遺伝学会
担当：石崎優子（日本小児心身医学会）

リスペリドンの資料の改訂について

リスペリドンについて、2006年米国で小児への適応が追加されたため、別添資料の改訂ならびに追加を行いました。

- 1) 要約表の改訂
要約表に米国での適応を記載しました。
- 2) プライオリティリストの改訂
プライオリティリストに米国での適応を記載しました。
- 3) 添付資料の追加
米国の添付文書を追加提出しました。