

散の構成生薬の各成分を静脈内投与しどの成分に尿量増加作用があるかどうか検討した。その結果、五苓散の五つの構成生薬のうち、沢瀉および茯苓、桂皮において、有意に尿量増加が認められた。特に沢瀉において顕著な尿量増加が認められた。このことは、前回沢瀉由来の成分(alisolを想定しているが、成分名と構造は現在検討中)の血中濃度の推移が五苓散の尿量と平行した変動を示したことと一致して興味深い。つまり五苓散の五つの構成生薬中沢瀉が利尿作用において最も重要な役割を果たしていると考えられる。また沢瀉の利尿作用は尿中ナトリウムの排泄増加を伴っていることから、直接あるいは、なんら

かの機序を介して、腎臓における尿細管におけるナトリウムの転送に関与していることが推測された。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 参考文献

1. 宮川 三平 五苓散注腸あるいは座薬の臨床応用に関する研究 日本小児東洋医学会雑誌 Vol. 21, 2006 (印刷中)

小児が摂取する各種サプリメントが心身に及ぼす影響に関する研究

分担研究者 日本小児運動スポーツ研究会 村田 光範 和洋女子大学大学院総合生活研究科教授

研究要旨 スポーツ活動を行っている小児が摂取するサプリメントやドーピング、食生活との関連性を検討するために、スポーツ少年団に所属する指導者・保護者を対象としたアンケート調査を実施した。その結果、サプリメント摂取の定着化が示唆され、スポーツ活動をする子どもを中心に、サプリメントやドーピングに関する正しい情報を提供する必要性が明らかとなった。

研究協力者

橋本 令子 和洋女子大学家政学部健康栄養学科

A. 研究目的

スポーツ選手においては、サプリメント摂取によるドーピングの問題を考えなければならない現状にある。ドーピングは世界的に禁止されているが、スポーツ活動を行う子どもたちにとっても、ドーピングの問題を考慮しつつ、サプリメントやスポーツドリンクの正しい摂取方法の教育や指導をする必要があると考えられている。

昨年度に行った研究結果より、専門家によるドーピングに対する知識の普及や指導の必要性が明らかとなり、スポーツ少年団でもサプリメント摂取が定着化しつつあり、サプリメント摂取による健康障害だけではなく、正しい食習慣の形成がおろそかになる恐れも考えられた。さらに、疲労回復や筋力増強などいわゆるドーピング的な意味合いの目的も若干みられた。栄養素摂取の基本は食事からということや、サプリメント摂取によるドーピングの危険性などを含め、サプリメントに対する十分な教育を子どもたちにしていく必要があると考えられ、ドーピングの意味や禁止理由、禁止物質に関し、保護者や指導者からの教育体制を確立する必要性が考えられた。ドーピング検査の過程には、摂取した薬剤やサプリメントの申告があることから、スポーツ競技を行うにあたり、それらの摂取には注意が必要である。

そこで、本年度の研究では、昨年度までの課題とされた、20歳未満のスポーツ活動をする小児について通常に処方

される医薬品によるドーピング効果を検討すること、さらにサプリメント摂取の安全性の問題やドーピングの危険性、健康障害などを踏まえた早急な環境作りを具体的にすすめることを目的とし、昨年度までのアンケートに回答した少年団に対し、具体的な教育や指導を展開するために必要な生活リズムや食習慣の把握として、第二段階のアンケート調査を指導者および保護者を対象として実施した。

B. 研究方法

全国47都道府県にあるスポーツ少年団から無作為に抽出した87団の指導者・保護者1,650名を対象とし、アンケート調査を実施した。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセントを得た後、実施した。

C. 研究結果

朝食を欠食している者は3.3%と少なかったが、欠食理由は食欲がない、時間がない、の二極化がみられた。また、昼食や夕食はほとんどの者が摂っていた。1日の栄養バランスや生活リズムが乱れる原因のひとつとして、間食や夜食の摂取が挙げられる。間食を摂っている者は80.7%と多く、一方、夜食を摂っている者は18.2%と個人差がみられた。

サプリメントを摂取している団員は30.2%であった。また、現在は摂取していないが、興味がある、あるいは将来的には摂取を考えている者は16.3%であった。食事量や栄養バランスに気をつけている者は79.8%と多かった。

D. 考察

アンケート結果より、対象者の約30%がサプリメントを摂取していると回答しており、前回の結果よりも上回っていた。したがって、サプリメント摂取が子どもの間でも定着しつつあることが考えられた。摂取している種類が栄養補助食品や栄養剤、プロテインなどから、摂取の理由は、食事で不足した栄養素の補充目的だけでなく、疲労回復や筋肉増強など、いわゆるドーピング的な意味合いの目的も示唆される。サプリメントは単一もしくは複数の栄養素を高密度に含んでいることを認識する必要がある。スポーツ活動を行う子どもにとって、薬剤やサプリメントの摂取にはドーピング検査の過程も含め、十分に注意しなければならない。スポーツ活動を行う子どもに対して、サプリメント摂取やドーピングに関する正しい情報を提供し、その効果や栄養学的問題、さらにアンチ・ドーピング対策を含めた、ジュニア期からの教育・指導を早急に行う必要性が明らかとなった。

今後、スポーツ指導活動の環境整備を視野に入れた安全対策の充実・発展のため、より具体的な作業を進める予定である。

E. 結論

スポーツ活動を行う小児に対して、サプリメント摂取やドーピングに関する正しい情報を提供する必要がある。今後、子どもが参加するスポーツ競技において、ドーピング検査が行われる方向性を視野に入れ、小児科医も処方に際して薬剤のもつドーピング効果を考慮する必要があることに注意すべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集と それらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究 — 小児救急領域の薬物の問題点

分担研究者 日本小児救急学会 阪井 裕一 国立成育医療センター救急診療科医長

研究要旨 小児の心肺蘇生の国際標準ガイドラインが2005年11月に改訂され、薬物に関しては致死的不整脈に対するアミオダロンの重要性が増した。それにもかかわらず、日本ではアミオダロンの注射薬は未だ使用できない。この例に象徴されるように、日本の小児患者への薬物療法は、心肺蘇生といった生命にかかわる危急的な局面においてさえ国際標準の治療ができない、という由々しき状況に陥っている。このような小児救急領域における薬物治療の問題点を探り、改革方法を検討した。

A. 研究目的

昨年度は、アミオダロン静脈内投与の適応と考えられたケースが、国立成育医療センターICUで5名(4名死亡)いたことを報告した。その後、心肺蘇生の国際標準ガイドラインが2005年11月に改訂され、アミオダロン静脈内投与の重要性はますます強調されることとなった。本年度は、アミオダロン以外に小児救急領域で問題となっている薬物を抽出することを目的とする。

B. 研究方法

日本小児救急医学会に薬事委員会を設立し、評議委員を対象に小児救急領域で問題となっている薬物に関するアンケート調査を行った。その結果を基に、心肺蘇生の国際標準ガイドライン(Guidelines 2005 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care)を参照して問題点を検討した。

C. 研究結果

a) 必要な剤形の無い薬物

薬物	必要な剤形	現状と問題点
塩酸アミオダロン	静注剤	改訂された心肺蘇生の国際標準ガイドライン(Guidelines 2005 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care)では、電気的除細動に抵抗する心室細動、心室性頻拍に対してリドカインよりも優先すべき薬剤としている。日本にはアミオダロンの内服薬しかないので、国際標準の治療を行えない。
エビネフリン	0.1mg/ml(10倍希釈)の静注剤	心停止に対する第一選択薬(用量 0.01mg/kg)である。日本の現状は、小児患者の心停止に際して1mg/mlの注射剤を10倍に希釈して投与しなければならないので、心肺蘇生時に致命的な投与の遅れを生じていると言わざるを得ない。

臭化イプラトロピウム	吸入液	小児救急医療の現場で頻繁に遭遇する気管支喘息発作に対する標準的な治療薬である。日本ではエアゾール剤のみが市販されており、救急医療の現場で必要となる吸入液が無い。
フェノバルビタールナトリウム	静注剤	痙攣発作に対してジアゼパムに次ぐ第二選択薬として海外では広く使用されている国際標準の薬剤である。日本にも以前には静注剤があった。

b) 未承認薬

薬物	効能	有用性	現状と問題点
レミフェンタニール	鎮痛	短時間作用性 (context-sensitive half-life はわずか8分)なので、投与・処置後、短時間の経過観察をすれば帰宅させることができる。安全で快適な救急診療を行うことが可能となるうえに、入院を避けることができる。	従来小児患者の痛みは軽視され、無鎮痛で処置を行うか、入院させて鎮痛薬の投与あるいは全身麻酔が選択されてきた。このような医療が行われてきた主な原因は、短時間作用性の安全な鎮痛薬が無かったことにある。小児患者の痛みに対する医療者の感受性が鈍いこともその一因である。
フォスフェニトイン	抗痙攣	痙攣重積症の標準的な治療薬であるフェニトインに比べて血管炎の合併が少ないので、痙攣に対する治療の質を向上させることができる。	痙攣重積症に対してフェノバルビタールの静注が行えない現状では、フェニトインがジアゼパムに次ぐ第二選択薬となっているが、血管炎を起こしえるので静脈路確保の難しい小児患者では使いつらい薬剤である。

D. 考察

従来標準化が難しいとされてきた心肺蘇生においても、証拠に基づいた国際標準ガイドラインが作成され、定期的な改訂作業が進んでいる。日本は先進国の一員として、ガイドラインを検証し、改訂へ参加することが求められている。そのためには国内でも海外と同様の薬物療法を行える環境を作ることが必須であるが、残念ながら現状はそうではない。心肺蘇生時の不整脈に対するアミオダロン静脈内投与がその一例である。今回の調査では、心肺蘇生はもとより、もっと日常的に救急医療の現場で遭遇する気管支喘息発作や痙攣に対する薬物療法、骨折などの痛みを伴う病態に対する鎮痛も、国際標準とは程遠い状況にあることが明らかとなった。少子化、育児不安を背景に小児救急医療が社会問題となっている現状で、国際標準ガイドラインに沿った薬物療法を実施することは、日本の小児医療者の責務である。

E. 結論および今後の展望

小児救急領域での薬物療法の問題点を探り、改革方法を検討するための第一歩として、日本小児救急医学会に薬物委員会を設立し、評議員を対象に調査を行った。その結果、昨年度報告した心肺蘇生時のアミオダロン投与を初め、国際標準ガイドラインに則った薬物療法ができない日本の現状が明らかとなった。少子化が進む中で今や社会問題となっている小児救急医療の問題を解決するためにも、薬物療法の改革が急務である。また、生命にかかわる心肺蘇生の薬物療法の改革は特に優先して進めるべきであり、班研究とともに行政当局への要望書などで訴えていきたい。

小児リウマチ性疾患適応外医薬品の用法・用量に関する研究

分担研究者 小児リウマチ学会 横田 俊平 横浜市立大学・小児科

研究要旨 厚生労働省小児薬物療法根拠情報収集事業で検討をお願いしたい5品目を、小児リウマチ性疾患全般におけるプライオリティ・リストから改めて抽出し、必要項目を網羅した要約表を作成し、それらの関係資料を纏め、提出資料として準備した。

また、小児リウマチ領域での未承認薬についても、来年度以降に検討していくことにした。

分担研究者

横田 俊平 横浜市立大学・小児科

共同研究者

前田 基晴 杏林大学・小児科

武井 修治、今中 啓之、前野 伸昭

鹿児島大学・小児科

森 雅亮、今川 智之、黒澤 るみ子

横浜市立大学・小児科

C. 研究結果

I. 1) 小児リウマチ性疾患全般におけるプライオリティ・リストからの検討要請品目の抽出

以下のように、優先順位の高い5品目を抽出した。

①メトトレキサート、

②シクロホスファミド注射薬、

③メチルプレドニゾロン、

④ミゾリピン、

⑤アザチオプリン

2) 各々の品目について、必要項目を網羅した要約表および一覧表の作成

5品目についてそれぞれ要約表（資料1～5）と一覧表（資料6）を用意した。

3) 提出する際に必要な関係資料の集計

有効性・安全性に関する関連論文を、エビデンスとして整えた。

II. 該当薬は2、3品あるが、詳細については来年度以降に検討していくことになった。

D. 考察および結論

小児リウマチ学会で優先順位が高い5項目において、厚生労働省小児薬物療法根拠情報収集事業での検討要請を視野に入れて、関係資料を整備した。必要項目を網羅した要約表および一覧表の作成を行うことで、提出時の完成資料として補填すべき点を見直すことができたことは意義が大きい。プライオリティ・リストに挙げられている適応外使用されている他の品目についても今後検討を重ねていきたい。

A. 研究目的

I. 小児リウマチ学会として、厚生労働省小児薬物療法根拠情報収集事業で検討をお願いしたい5品目を抽出し、提出に必要な書類を整備すること。

II. 未承認薬使用問題検討会議に提出する小児リウマチ薬を検討すること。

B. 研究方法

I. 1) 昨年度刷新した小児リウマチ性疾患全般におけるプライオリティ・リストから優先順位の高い5品目を改めて抽出し、

2) 各々の品目について、必要項目を網羅した要約表および一覧表を作成し、

3) 提出する際に必要な関係資料(エビデンス)を集計し、提出資料として準備した。

II. 小児リウマチ学会の薬事専門委員内で該当する薬品を討議・検討した。

E. 平成 18 年度の研究計画

- ・今年度提出した 5 品目と同様、それ以外の主要検討品目について、要約表を作成していく。
- ・小児リウマチ学会において、アンケートによる使用実態調査および過去 10 年間の原著および症例報告での使用状況調査を行う。
- ・小児リウマチ領域での未承認薬についての検討を継続する。

資料 1

メトトレキサート要約表 (様式)

<p>1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要</p> <p>※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。</p>	販売名 (一般名)	リウマトレックス® (メトトレキサート)
	関係企業	開発企業：ワイス株式会社 販売企業：武田薬品株式会社
	剤形・規格	カプセル(2mg)
	効能・効果	慢性関節リウマチ(過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合に限る。)
	用法・用量	通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 6mg とし、本剤 1 カプセル (メトトレキサートとして 2mg) を初日から 2 日目にかけて 12 時間間隔で 3 回経口投与し、残りの 5 日間は休薬する。これを 1 週間ごとに繰り返す。 なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。ただし、増量する場合はメトトレキサートとして 1 週間単位で 8mg までとし、12 時間間隔で 3 回経口投与する。
	対象年齢	生後 4 歳頃から 15 歳までの小児期全般
	その他	年間症例数は、これまでの頻度報告に基づく、1 万例程度と考えられる。
別添 1 の類型	4) 小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので、保険で査定される可能性が比較的高い等の問題があるもの	
<p>2. 欧米での承認状況</p>	承認取得国及び承認年月日	成人での承認：有 承認年月日：1987 年 8 月フィンランドが最初。米国 1988 年 10 月、英国 1992 年 8 月 計 26 ヶ国(米、独、英、等) 小児での承認：有
	販売名	Brand Name: Rheumatrex、 Generic Name: Methotrexate で各社から発売。
	関係企業名	米国 Cyanamid 社(現 Wyeth 社) Lederle 研究所で Methotrexate として開発、Rheumatrex 錠として発売。
	剤形・規格	カプセル(2mg) (以前は、錠剤(2.5mg))
	効能・効果	十分量の NSAID 及び 1 剤以上の DMARD で治療不十分な、活動性で炎症性が高く ACR 基準を満たす成人の慢性関節リウマチ患者、多関節型若年性慢性関節リウマチ (現在は若年性特発性関節炎と呼称) を含む。

	<p>評価理由</p> <p>・リウマチ因子(RF)陽性型関節炎に対する治療は、これまで非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)を第一選択とし、難治例に対して疾患修飾性薬(DMARDs)やステロイド剤にスイッチしていく、いわゆる「ピラミッド方式」が支持され、多く使用されてきた。しかし、RF陽性型は関節予後が不良であり、近年、従来考えられていたよりも発症初期に約2年の経過で滑膜炎、軟骨破壊、骨破壊が進行するため、可能な限り早期から積極的な抗炎症療法を行う必要が指摘されてきている。その方法として即効性抗炎症薬と遅効性第二選択薬を併用する「step-down bridge方式」が用いられるが、その中核を担う薬剤がMTXであり5~7.5mg/週の少量パルス療法が有効とされる。MTXは無作為対照試験で関節型においてプラセボより効果的で、放射線学的な改善をもたらすことが実証されている。また患者のコンプライアンスも良く、この薬剤の副作用として知られる肝機能障害、肺病変は本症での投与量が少量で済むためか重篤化することは殆どない。このようにMTXはRF陽性型のような予後不良な小児特発性関節炎には治療上必須の治療薬であり、投与量、有効性、安全性について十分な同意が得られており、病気の進行を抑制させ、日常生活の向上には欠かせない薬剤である。</p>	
	<p>根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。</p> <p>・別表にではなく、別添いたします。</p>	
<p>4.(2) 小児科領域における医療上の有用性</p>	<p><u>別添2</u>(ウ) ①の該当性について</p>	<p>該当しない。</p>
	<p><u>別添2</u>(ウ) ②の該当性について</p>	<p>該当する。</p>
	<p><u>別添2</u>(ウ) ③の該当性について</p>	<p>該当する。</p>

	用法・用量	初回は7.5mg/週を1回あるいは3回に分けて2.5mgを12時間毎に服用。3～6週以上経って効果が見られない場合には6週間以内に15mg/週まで増量可能。最大20mg/週まで。 (欧米では初回投与量は10mg/m ² /週となっており、米国では最大量30mg/m ² /週まで可能とされている。)
	対象年齢	生後4歳頃から15歳までの小児期全般
	その他	【警告】致死的な重大な副作用が生じる可能性があるため、代謝拮抗剤について豊富な知識、経験を積んだ内科医のみが使用すべきである。死亡例が報告されているため、他の治療法に反応が見られない難治性の慢性関節リウマチにのみ使用すべきである。骨髄、肝臓、肺および腎臓の毒性について厳密にモニターすること。患者に副作用の危険性について十分に説明、理解させ、内科医の一定の監督下で治療すること。
3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	該当する。
	別添2 (ア) ②の該当性について	該当する (①も満たす)。
	現時点まで得られているエビデンスについて	
<ul style="list-style-type: none"> 本剤は前述したように、欧米諸国(1987年8月フィンランドが最初。米国1988年10月、英国1992年8月 計26ヶ国(米、独、英、等))で、成人での承認とともに、小児での承認も存在する。 Cochran Review の評価では、「JIAにおけるMTXの有効性を示したエビデンスは少なく、そのほとんどが非比較対照臨床試験に基づくものである。比較対照試験からのデータは統計学的に有意な臨床症状の改善効果を示したと述べているが、未だ問題点が残る」とされているが、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本剤の記載は十分に存在している。 対象とする年齢の小児のPKデータも存在しており、2重盲検等の対照薬を用いた比較試験やその他の主たる試験、副反応および症例報告も報告検討されており、エビデンスとしては確立されている。 <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。 ・別表にではなく、別添いたします。</p>		
4. (1) 適応疾病の重篤度等	別添2 (イ) ①の該当性について	症例によっては、該当する。
	別添2 (イ) ②の該当性について	該当する。
	別添2 (イ) ③の該当性について	該当しない。

	<p>評価理由</p> <ul style="list-style-type: none"> RF 陽性型関節炎に対する治療は、これまで非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) を第一選択とし、難治例に対して疾患修飾性薬 (DMARDs) やステロイド剤にスイッチしていく、いわゆる「ピラミッド方式」が支持され、多く使用されてきた。しかし、RF 陽性型は関節予後が不良であり、近年、従来考えられていたよりも発症初期に約 2 年の経過で滑膜炎、軟骨破壊、骨破壊が進行するため、可能な限り早期から積極的な抗炎症療法を行う必要が指摘されてきている。その方法として即効性抗炎症薬と遅効性第二選択薬を併用する「step-down bridge 方式」が用いられるが、その中核を担う薬剤が MTX であり 5~7.5mg/週 の少量パルス療法が有効とされる。患者のコンプライアンスも良く、この薬剤の副作用として知られる肝機能障害、肺病変は本症での投与量が少量で済むためか重篤化することは殆どない。このように MTX は RF 陽性型小児特発性関節炎には治療上必須の治療薬である。 前述のように、欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の治療法・予防法と比較して明らかに優れており、本邦ではすでに若年性特発性関節炎には広範に使用され用法・用量等を適正化することによる臨床現場への影響力は多大なものがある。
	<p>根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。</p> <ul style="list-style-type: none"> 別表にではなく、別添いたします。
5. 優先度	小児リウマチ学会調査対象医薬品 5 品目中第 1 位
6. 参考情報	<ul style="list-style-type: none"> すでに、Cochran Review 評価、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本剤の記載状況、対象とする年齢の小児の PK データ論文、2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験論文、その他の主たる試験、副反応および症例報告の論文も全て手元に揃っている。 この欄内には十分な記載ができないので、手元にある論文一式を本報告書に別添する。
	<p>根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。</p> <ul style="list-style-type: none"> 別表にではなく、別添いたします。(別添は割愛)
7. 連絡先	<p>貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等</p> <p>学会名：小児リウマチ学会 担当者：森 雅亮 所属：横浜市立大学小児科 連絡先：〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9 Tel: 045-787-2800, Fax: 045-787-0461 e-mail: mmori@med.yokohama-cu.ac.jp</p>

資料 2

シクロホスファミド注射薬 要約表 (様式)

<p>1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要</p> <p>※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。</p>	販売名 (一般名)	エンドキサン® (シクロホスファミド)
	関係企業	開発企業：塩野義製薬株式会社 販売企業：塩野義製薬株式会社注射剤
	剤形・規格	注射剤
	効能・効果	全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎、血管炎症候群、全身性強皮症など小児リウマチ性疾患全般
	用法・用量	<u>シクロホスファミド(無水物換算)として500mg/m²を、初めの6か月は毎月1回、その後6か月は1回/2~3月静脈内にパルス療法として注射する。</u>
	対象年齢	<u>生後4歳頃から15歳までの小児期全般</u>
	その他	年間症例数は、これまでの頻度報告に基づくと、1万例程度。
	別添1の 類型	4)小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので、保険で査定される可能性が比較的高い等の問題があるもの
<p>2. 欧米での承認状況</p>	承認取得国及び承認年月日	成人での承認：有 承認年月日：1958年12月デンマークが最初。1965年ドイツ、ベルギー、フィンランド他のEU諸国で承認。米国は未承認。 小児での承認：無。
	販売名	ドイツ、オーストラリア、オランダ、フランスでは、Endoxanとして発売。 米国では Brand Name: Cytoxan
	関係企業名	旧西ドイツのアスタ・ウェルケ社(現ドイツ バクスター社) 研究所で Cyclophosphamide として開発。
	剤形・規格	注射薬
	効能・効果	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解： 多発性骨髄腫、悪性リンパ腫(ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫)、乳癌、急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍(神経芽腫、網膜芽腫)、骨腫瘍。他の抗腫瘍剤と併用が必要。
	用法・用量	・自覚的並びに他覚的症状の緩解 通常、成人にはシクロホスファミドとして1日1回100mgを連日静脈内に注射し、患者が耐えられる場合は1日量を200mgに増量する。白血球数が減少してきた場合は、2~3日おきに投与し、正常の1/2以下に減少したときは、一時休薬し、回復を待って再び継続投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

	対象年齢	関節リウマチ * EU 諸国における添付文書の記載は、有効性と安全性について書かれているが、日本の添付文書の効能効果のように、保険診療上でこれを逸脱すると使用できないというような性格のものではない。
	その他	【警告】 本剤とベントスタチンを併用しないこと。[外国においてシクロホスファミドとベントスタチンとの併用により、心毒性が発現し死亡した症例が報告されている。]
3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	該当する。
	別添2 (ア) ②の該当性について	該当する。
	現時点まで得られているエビデンスについて <ul style="list-style-type: none"> 本剤は前述したように、成人での承認は1958年12月デンマークが最初。1965年ドイツ、ベルギー、フィンランド他のEU諸国で承認。しかし、小児での承認はない。 Cochran Review の評価では、「The current use of cyclophosphamide combined with steroids remains the best option to preserve renal function in proliferative LN.」とされており、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本剤の記載は十分に存在している。 対象とする年齢の小児のPKデータはないが、2重盲検等の対照薬を用いた比較試験やその他の主たる試験、副反応および症例報告も報告検討されており、エビデンスとしては確立されている。 	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。 <ul style="list-style-type: none"> 別表にではなく、別添資料として追加した。 	
4. (1) 適応疾病の重篤度等	別添2 (イ) ①の該当性について	該当する。
	別添2 (イ) ②の該当性について	該当する。
	別添2 (イ) ③の該当性について	該当しない。

	<p>評価理由</p> <ul style="list-style-type: none"> SLEは、寛解と増悪を繰り返し、長期経過の中で徐々に標的臓器の組織破壊と修復過程における線維化が蓄積していく。本症でみられる病理学的所見を時系列に整理すると、①病初期にみられる炎症性細胞の浸潤に伴う組織の浮腫、破壊の進行、②非代謝性物質の沈着による組織破壊、③組織破壊の終局像である硬化性病変と修復過程における線維化の蓄積である。③の段階では組織変化は既に不可逆的となる。治療可能である組織病変は炎症性変化をおこしている時期であり、破壊され線維化した部位には薬剤による治療効果は期待できない。したがってSLEの治療においては長期的視点をもって炎症抑制と異常免疫反応抑制を旨とした早期徹底治療が重要である。少なくとも再燃を起こす治療法は不適切な治療法である。また、小児期発症SLEは、初発時～3年の経過でループス腎炎が90%の症例でみられ、組織所見も発症時からすでにWHO分類III～V型の重症例が多く、また約半数に他のリウマチ性疾患(シェーグレン症候群、抗リン脂質抗体症候群など)のオーバーラップを認めるなど重症例が多い。 <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。 ・別表にではなく、別添資料として追加した。</p>	
4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	別添2 (ウ) ①の該当性について	該当しない。
	別添2 (ウ) ②の該当性について	該当する。
	別添2 (ウ) ③の該当性について	該当する。
	<p>評価理由</p> <ul style="list-style-type: none"> 小児リウマチ性疾患において、シクロホスファミド・パルス療法は、その効果、副作用を十分に検討した上で、またこれまで標準的に使用されてきたステロイド薬との比較の上で、安全かつ効果的な治療法である。シクロホスファミドが影響を与える生殖腺への総量は20～30g以上といわれているが、通常行われるシクロホスファミド・パルス療法1年コースでの蓄積量は約4gに過ぎず、その他にも重篤な中・長期的副作用も認められていない。特に、全身性エリテマトーデスでは、WHOの勧告もあり米国で本治療法が標準となっている。 重症例は寛解導入療法として、シクロホスファミド・パルス療法(1年コース)を開始するか、抗凝固療法とともにメチルプレドニゾン・パルス療法を2クール行い、まず炎症抑制を行った後にシクロホスファミド・パルス療法(1年コース)を開始することも多く、専門医との連絡を密に行い適用時期の判断を誤りなく行うことが重要である。 <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。 ・別表にではなく、別添資料として追加した。</p>	
5. 優先度	小児リウマチ学会調査対象医薬品5品目中第2位	

6. 参考情報	<ul style="list-style-type: none"> すでに、本薬は、成人例が主たる対象ではあるが、Cochran Review 評価、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本剤の記載状況、2重盲検等の対照薬を用いた比較試験論文、その他の主たる試験、副反応および症例報告の論文も全て手元に揃っている。 この欄内には十分な記載ができないので、手元にある論文一式を本報告書に別添する。
	根拠となる論文・試験については、 別表 に記載願います。 ・別表にではなく、別添資料として追加した（別添は割愛）

資料 3

メチルプレドニゾロン 要約表 (様式)

1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要 ※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	販売名 (一般名)	副腎皮質ホルモン剤 ソル・メドロール® (注射用コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム)
	関係企業	ファイザー株式会社
	剤形・規格	注射剤 40mg, 125mg, 500mg, 1000mg
	効能・効果	小児リウマチ疾患 (若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎、等) の寛解導入時あるいは増悪時
	用法・用量	メチルプレドニゾロンとして15~30mg/kgを2時間以上かけて点滴静注する。原則3日間を1クールとし、1~2クールの投与を行う。
	対象年齢	15歳以下の小児期全般
2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	(アメリカ、カナダ、ベルギー、ドイツ、イギリス) 等の121ヶ国で承認 米国: 1959年4月2日に承認取得 英国: 1972年1月31日に承認取得
	販売名	米国: Solu-Medrol 英国: Solu-Medrone
	関係企業名	PFIZER INC.
	剤形・規格	注射剤 (米国) 40mg, 125mg, 500mg, 1000mg, 2000mg
	効能・効果	○ 急性循環不全 (出血性ショック、感染性ショック) ○ 腎臓移植に伴う免疫反応の抑制 ○ 受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者 (運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合) における神経機能障害の改善 [ソル・メドロール 40,125] ○ 気管支喘息
	別添1の類型	2) 国内に同一有効成分はあるが、小児の必要な適応が無いもの (ア)小児の他の適応はある ②成人や他年齢群では新規適応がある

	用法・用量	<p>急性循環不全：〔ソル・メドロール 40,125,500,1000〕</p> <p>出血性ショック：通常、メチルプレドニゾンとして1回125～2000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。なお、症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。</p> <p>感染性ショック：通常、メチルプレドニゾンとして1回1000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。なお、症状が改善しない場合には、1000mgを追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>腎臓移植に伴う免疫反応の抑制：〔ソル・メドロール 40,125,500,1000〕</p> <p>通常、メチルプレドニゾンとして1日40～1000mgを緩徐に静注又は点滴。なお、年齢、症状により適宜増減。</p> <p><u>受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合）における神経機能障害の改善：〔ソル・メドロール 40,125,500,1000〕</u></p> <p><u>受傷後8時間以内に、メチルプレドニゾンとして30mg/kgを15分間かけて点滴静注し、その後45分間休薬し、5.4mg/kg/時間を23時間点滴静注する。</u></p> <p>気管支喘息：〔ソル・メドロール 40,125〕</p> <p>通常、成人にはメチルプレドニゾンとして初回量40～125mgを緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、40～80mgを4～6時間ごとに緩徐に追加投与。</p> <p>通常、小児にはメチルプレドニゾンとして1.0～1.5mg/kgを緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、1.0～1.5mg/kgを4～6時間ごとに緩徐に追加投与する</p>
	対象年齢	15歳以下の小児期全般
	その他	
3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	該当する。
	別添2 (ア) ②の該当性について	該当する。
	現時点まで得られているエビデンスについて	<ul style="list-style-type: none"> ・ 米国、カナダ、ベルギー、ドイツ、英国等の121ヶ国でリウマチ疾患をはじめ上記疾患において既に承認されている。 ・ 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本剤の記載は十分に存在している。 ・ 小児リウマチ性疾患における臨床比較試験やその他の主たる試験、副反応および症例報告も報告検討されており、エビデンスとしては確立されている。
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
4. (1) 適応疾病	別添2 (イ) ①の該当性	該当する。

の重篤度等	別添2 (イ) ②の該当性について	該当する。
	別添2 (イ) ③の該当性について	該当しない。
	<p>評価理由</p> <ul style="list-style-type: none"> 小児期発症 SLE は、初発時～3年の経過でループス腎炎が90%の症例で見られ、組織所見も発症時からすでに WHO 分類 III～V 型の重症例が多く、また約半数に他のリウマチ性疾患(シェーグレン症候群、抗リン脂質抗体症候群など)のオーバーラップを認めるなど重症例が多い。治療目標は、病勢を早期に鎮静させて臓器障害の進行を阻止し、質の高い日常生活を長期にわたり患者に提供することである。そのためには、早期の的確な診断および積極的な治療で炎症を抑制する必要がある。小児 SLE「診断の手引き」を用いて診断し、障害された全身諸臓器の傷害と程度を把握し、併発疾患の有無を明確にすることにより、炎症の程度、重症度を判断し治療法の選択を行う。 重症例の判断は、腎生検で WHO 分類 class III～IV、中枢神経・末梢神経症状を伴う、寛解導入が得られてもプレドニゾン減量中に補体の低下、抗 dsDNA 抗体の増加、尿所見の悪化などが出現し、長期投与可能なプレドニゾン量(0.2-0.3mg/kg/day)では寛解維持が困難な症例を有する例を含む。これらの例では寛解導入療法として、シクロホスファミド・パルス療法(1年コース)を開始するか、抗凝固療法とともにメチルプレドニゾン・パルス療法を2クール行い、まず炎症抑制を行った後にシクロホスファミド・パルス療法(1年コース)を開始することも多い。 	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	別添2 (ウ) ①の該当性について	該当しない
	別添2 (ウ) ②の該当性について	該当しない
	別添2 (ウ) ③の該当性について	該当する
	<p>評価理由</p> <ul style="list-style-type: none"> 病勢を抑制するため、寛解導入目的でメチルプレドニゾン・パルス療法を用いることにより、疾患予後を改善することが可能である。5 カ年以上にわたり、増悪期にパルス療法で寛解に持ち込み、最少量の経口プレドニゾンで寛解維持を図った小児 SLE 6 例の報告を以前に行った。延べ54クールにわたるパルス療法の解析の結果、短期的な副作用はなく、再燃後2ヵ月以内にパルス療法を行った場合、寛解率は100%で、パルス療法は1～2クールですみ、入院期間は平均約2週間に短縮できた。 	

5. 優先度	小児リウマチ学会調査対象医薬品 5 品目中第 3 位
6. 参考情報	<ul style="list-style-type: none"> ・すでに、小児域においても、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本剤の記載状況、比較試験論文、その他の主たる試験、副反応および症例報告の論文も全て手元に揃っている。 ・小児腎臓学会においても、本薬剤を調査対象医薬品として挙げていると聞いている。
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。

資料 4

ミゾリビン 要約表 (様式)

<p>1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要</p> <p>※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。</p>	販売名 (一般名)	ブレディニン® (ミゾリビン)
	関係企業	旭化成ファーマ株式会社
	剤形・規格	ブレディニン錠 25 : 白色フィルムコーティング錠 ブレディニン錠 50 : 白色フィルムコーティング錠
	効能・効果	<p>① <u>小児ループス腎炎 (持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。)</u></p> <p>② <u>若年性関節リウマチ (過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤さらに他の抗リウマチ薬の少なくとも 1 剤により十分な効果の得られない場合に限る。)</u></p>
	用法・用量	<p>① <u>通常、1 回ミゾリビンとして 50 mg を 1 日 3 回経口投与する。ただし、腎機能の程度により減量等を考慮すること。なお、本剤の使用以前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合には、その維持用量に本剤を上乗せして用いる。症状により副腎皮質ホルモン剤の用量は適宜減量する。</u></p> <p>② <u>通常、1 回ミゾリビンとして 50 mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。ただし、腎機能の程度により減量等を考慮すること。</u></p>
	対象年齢	15 歳以下の小児期全般
	その他	これまでの頻度報告に基づくと、年間症例数は 1 万例程度
別添 1 の類型	2) 国内に同一有効成分の医薬品はあるが、小児の必要な適応が無いもの (イ) 小児の他の適応もない ② 成人や他年齢群では新規適応がある。	
2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	<p>成人での承認：有 承認年月日 (欧米ではない)</p> <p>韓国：腎移植における拒否反応の抑制 1999 年 5 月 慢性関節リウマチ、ループス腎炎</p> <p>中国：腎移植における拒否反応の抑制 2000 年 9 月</p>
	販売名	ブレディニン錠 25 ブレディニン錠 50

関係企業名	<p><開発> 韓国：鐘根堂 中国：旭化成ファーマ株式会社</p> <p><販売企業> 韓国：鐘根堂 中国：上海匯仁医薬有限公司</p>
剤形・規格	<p>ブレディニン錠 25：白色フィルムコーティング錠</p> <p>ブレディニン錠 50：白色フィルムコーティング錠</p>
効能・効果	<p><中国、韓国 承認></p> <p>効能・効果：腎移植における拒否反応の抑制</p> <p><韓国 承認></p> <p>ループス腎炎（持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。）</p> <p>・慢性関節リウマチ（過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤さらに他の抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果の得られない場合に限る。）</p>
用法・用量	<p>① ループス腎炎（持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。）</p> <p>② 慢性関節リウマチ（過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤さらに他の抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果の得られない場合に限る。）</p> <p>用法・用量：</p> <p>① 通常、体重1kg当り下記量を1日量として、1日1～3回に分けて経口投与する。</p> <p>初期量としてミゾリビン2～3mg相当量 維持量としてミゾリビン1～3mg相当量 1回ミゾリビンとして50mgを1日3回経口投与。</p> <p>ただし、腎機能の程度により減量等を考慮すること。</p> <p>なお、本剤の使用以前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合には、その維持用量に本剤を上乗せして用いる。症状により副腎皮質ホルモン剤の用量は適宜減量する。</p> <p>② 通常、成人1回ミゾリビンとして50mgを1日3回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>ただし、腎機能の程度により減量等を考慮すること。</p>
対象年齢	15歳以下の小児期全般

	その他	<p>【重要な基本的注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 2. 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3. プリン合成阻害作用に基づく尿酸生成増加のため尿酸値の上昇があらわれることがある。 4. 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。 5. 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	該当しない
	別添2 (ア) ②の該当性について	該当する
	<p>現時点まで得られているエビデンスについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤は本邦で開発された薬剤であり、欧米諸国には販売されていないため、欧米での使用経験はほとんどないと考えられる。ただし、中国、韓国では承認されている。 ・ 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本剤の記載は十分に存在している。 ・ 比較試験やその他の主たる試験、副反応および症例報告も報告検討されており、エビデンスとしては確立されている。 <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 別表参照 	
4. (1) 適応疾病の重篤度等	別添2 (イ) ①の該当性について	該当する。
	別添2 (イ) ②の該当性について	該当する。
	別添2 (イ) ③の該当性について	該当しない。

	<p>評価理由</p> <ul style="list-style-type: none"> 小児期発症 SLE は、初発時～3 年の経過でループス腎炎が 90% の症例でみられ、組織所見も発症時からすでに WHO 分類 III～V 型の重症例が多く、また約半数に他のリウマチ性疾患(シェーグレン症候群、抗リン脂質抗体症候群など)のオーバーラップを認めるなど重症例が多い。治療目標は、病勢を早期に鎮静させて臓器障害の進行を阻止し、質の高い日常生活を長期にわたり患者に提供することである。そのためには、早期の的確な診断および積極的な治療で炎症を抑制する必要がある。小児 SLE 「診断の手引き」を用いて診断し、障害された全身諸臓器の傷害と程度を把握し、併発疾患の有無を明確にすることが肝要である。これにより、炎症の程度、重症度を判断し治療法の選択を行うが、とくに治療に抵抗する重症ループス腎炎、中枢神経・末梢神経障害を呈する症例やオーバーラップ疾患を有する症例では、シクロホスファミド・パルス療法への導入を検討する。 <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>	
4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	別添 2 (ウ) ①の該当性について	該当しない。
	別添 2 (ウ) ②の該当性について	該当する。
	別添 2 (ウ) ③の該当性について	該当する。
	<p>評価理由</p> <ul style="list-style-type: none"> 1980～2001 年に発症した小児期発症 systemic lupus erythematosus(SLE)29 例を治療法の違いにより 3 群に分けて比較検討を行った。A 群は緩解導入にメチルプレドニゾンパルス療法を行い、維持療法に経口プレドニゾン(PSL)のみを行った。B 群は緩解導入に、PSL パルス療法を行い、維持療法は経口 PSL にミゾリピン(MZB)又はアザチオプリン(AZP)の併用を行った。C 群は緩解導入に、PSL パルス療法と IVCY パルス療法を行い、維持療法に経口 PSL に MZB 又は AZP を併用した。発症時 C 群で有意な血清補体価の低下と、抗 DNA 抗体価の上昇が認められた。2～3 年後には A、B 群と比較して C 群では C3、C4、CH50 値は有意に上昇し、逆に抗 DNA 抗体価、再燃回数は低下した。SLEDAI スコアは 3 群間に差はなかった。よって、早期から積極的に PSL に免疫抑制薬を加えることで予後を改善できる可能性が示唆された。 	
5. 優先度	小児リウマチ学会調査対象医薬品 5 品目中第 4 位	
6. 参考情報	<ul style="list-style-type: none"> すでに、小児域においても、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本剤の記載状況、比較試験論文、その他の主たる試験、副反応および症例報告の論文も全て手元に揃っている。 	