

	<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目指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>						
<p>4. (2) 小児科領域における医療上の有用性</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="352 814 534 1050"> <p>別添2 (ウ) ①の該当性について</p> </td> <td data-bbox="534 814 1328 1050"> <p>該当しない。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1050 534 1194"> <p>別添2 (ウ) ②の該当性について</p> </td> <td data-bbox="534 1050 1328 1194"> <p>該当する。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1194 534 1309"> <p>別添2 (ウ) ③の該当性について</p> </td> <td data-bbox="534 1194 1328 1309"> <p>該当する。</p> </td> </tr> </table>	<p>別添2 (ウ) ①の該当性について</p>	<p>該当しない。</p>	<p>別添2 (ウ) ②の該当性について</p>	<p>該当する。</p>	<p>別添2 (ウ) ③の該当性について</p>	<p>該当する。</p>
<p>別添2 (ウ) ①の該当性について</p>	<p>該当しない。</p>						
<p>別添2 (ウ) ②の該当性について</p>	<p>該当する。</p>						
<p>別添2 (ウ) ③の該当性について</p>	<p>該当する。</p>						
	<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ロン・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>						
<p>5. 優先度</p>	<p>小児リウマチ学会調査対象医薬品 5 品目中第 2 位</p>						

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。
	<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"> ・別表にではなく、別添資料として追加した（別添は割愛）

資料 4.

小児薬物療法検討会議 報告書(案)

<要約>シクロホスファミド静注: 小児リウマチ性疾患全般

(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)

1. 医療上の必要性について

シクロホスファミド・パルス療法(以下、IVCY)の成人リウマチ性疾患への応用は 1980 年代後半から試みられ、ループス腎炎や血管炎に対する有効性が確立している。瀰漫性増殖性ループス腎炎に対しては 1960 年代ステロイド薬単剤で治療が行われ、その5年生存率は 20%以下と報告されていた。ステロイド薬単独に比べ、①腎機能の低下を抑えること、②従来の経口シクロホスファミド療法より有効性が高く副作用が少ないことより、瀰漫性増殖性ループス腎炎の基本的な治療法となっている(立石睦夫、柏崎禎夫: 膠原病難治性病態に対するシクロホスファミドパルス療法の有効性. 最新内科学体系プロGRESSシリーズ 4. 免疫・アレルギー疾患, 中山書店, 東京, pp386-394, 1997. Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, et al. : Methyl-prednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 125:549-57, 1996.)全身性エリテマトーデス(SLE)の難治性病変に対しても、IVCY 療法が有効とする報告もなされている(Trevisani VFM, Castro AA, Neves Neto JF, et al.: Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. Cochrane Database Syst Rev. 2004: CD002922. Fox DA, McCune WJ. Immunosuppressive drug therapy of systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 20:265-99, 1994.)。

同様に、小児リウマチ性疾患においても、IVCY 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、効果的な治療法である(Cassidy JT, Petty RE: Systemic connective tissue diseases. In:Textbook of pediatric rheumatology, 5th, Elsevier Saunders, pp342-567,2006)。わが国における全国調査によると、SLE は 16 歳未満の子供 10 万人に 4.70 人、若年性皮膚筋炎は 1.74 人、血管炎症候群(川崎病を除く)は 0.19 人、強皮症は 0.10 人であるが、これらの種々の小児リウマチ性疾患が IVCY の対象となる(横田俊平(主任研究): 若年性関節リウマチの実態調査と QOL 向上の医療・行政的政策立案. 平成12年度厚生科学研究補助金(H11-子ども-003))。特に、SLE では、ループス腎炎や中枢神経ループスなどの難治性病変の治療に不可欠な薬剤であり(Takada K, Illei GG,

Boumpas DT: Cyclophosphamide for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 10:154-161, 2001. Donadio JV Jr, Holley KE, Ferguson RH, et al. : Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 299:1151-1155, 1978. 黒澤るみ子, 梅沢礼美, 小林慈典, 他: 小児期発症 SLE の治療法の変遷とその効果についての検討 経静脈的シクロホスファミド・パルス療法の有用性について. *リウマチ* 43: 932-937, 2003.)、治療方式を推奨している NIH カンファレンスとしても取り上げられている(Balow JE, Austin HA, Tsokos GC, et al. NIH Conference: Lupus nephritis. *Ann Intern Med* 106:79-94, 1987)。重症例は寛解導入療法として、IVCY(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 IVCY(1年コース)を開始する (Lehman TJ: A practical guide to systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am* 42:1223-1238, 1995. Lehman TJ, Onel K: Intermittent intravenous cyclophosphamide arrests progression of the renal chronicity index in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 136:243-247, 2000)。また、その他の若年性皮膚筋炎 (Niakan E, Pitner SE, Whitaker JN, et al. : Immuno-suppressive agents in corticosteroid-refractory childhood dermatomyositis. *Neurology* 30:286-291, 1980. 中島章子, 森 雅亮, 宮前多佳子, 他: 多剤抵抗性の小児皮膚筋炎 3 例に対するシクロホスファミドパルス療法の効果. *リウマチ* 42:895-902, 2002)、血管炎症候群(Fauci AS, Katz P, Haynes BF, et al.: Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med* 301:235-238, 1979. 横田俊平, 森 雅亮, 今川智之: 小児の血管炎症候群 血管炎症候群の治療. *小児内科* 28: 530-535, 1996.)、全身性強皮症(Steen VD, Lanz JK Jr. Conte C, et al. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthritis Rheum* 37:1290-1296, 1994. 岩田直美, 宮前多佳子, 伊藤秀一, 今川智之, 片倉茂樹, 森 雅亮, 相原雄幸, 横田俊平, 近藤恵, 佐々木哲雄, 池澤善郎. 小児全身性強皮症 3 症例に対するシクロホスファミド・パルス療法. *リウマチ* 43: 660-666, 2003.)の重症型においても、その有効性は証明されている。

一方、本剤の機序から鑑みて、副作用の報告も少なくない。短期的なものとしては、肺障害 (Hamada K, Nagai S, Kitaicji M, et al. Cyclophosphamide-induced late-onset lung disease. *Internal Medicine*. 42:82-7, 2003)、心毒性(Beranek JT. Apoptosis contributes to cyclophosphamide-induced cardiomyopathy. *Bone Marrow Transplantation*. 29:91, 2002)、出血性膀胱炎(Kuroda I, Kuwata Y, Kakehi Y. Hyperbaric oxygen therapy for Wegener's granulomatosis with cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Intern J Urology* 9:470-2, 2002)、免疫不全状態の惹起(Agrawal A, Dick AD, Olson JA. Visual symptoms in patients on cyclophosphamide may herald sight threatening disease. *Br J Ophthalmol* 87:122-3, 2003)、アレルギー反応(Thong BYH, Leong KP, Thumboo J, et al. Cyclophosphamide type I hypersensitivity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 11:127-9, 2002)、骨髄抑制(Katsifis GE, Tzioufas AG, Vlachoyiannopoulos PG, et al. Risk of myelotoxicity with intravenous cyclophosphamide in patients with systemic lupus

erythematosus. Rheumatology. 41:780-6, 2002)、横紋筋融解症(Shima E, Hino M, Yamane T, et al. Acute rhabdomyolysis following administration of high-dose cyclophosphamide: case report. Ann Hematol. 81:55-6, 2002)が報告されている。また、中・長期的なものとして、生殖腺への影響(Ioannidis JPA, Katsifis GE, Tzioufas AG, et al.: Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 29:2129-35, 2002. Lethi HD, Zahir A, Pierre D, et al. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. J Rheumatol. 29:2571-6, 2002)、悪性腫瘍の出現(Nicol D. Cyclophosphamide and the urinary tract. Internal Medicine J. 32:199-201, 2002)が問題にされている。生殖腺に対しては、シクロホスファミドが影響を与える総量は20~30g以上といわれており、通常行われるIVCY1年コースでの蓄積量は約4gに過ぎないとの報告もある(Martin F, Lauwerys B, Lefebvre C, et al.: Side-effects of intravenous cyclo-phosphamide pulse therapy. Lupus 1997;6:254-257. Slater CA, Liang MH, McCune JW, et al. Preserving ovarian function in patients receiving cyclophosphamide. Lupus 8:3-10, 1999)。

結論的には、前述した副作用の危惧を考慮しても、その有効性は劣らないものであり、重症で生命を脅かす状態であれば使用に踏み切る必要性を常に認識しておくことが肝要である。

2. わが国で必要と考えられる具体的処方等に関する概要

対象医薬品	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(ドイツ・バクスター社提携) 販売企業:塩野義製薬株式会社
剤形・規格	注射剤 100mg, 500mg
予定効能・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、全身性強皮症の小児リウマチ性疾患
予定用法・用量	シクロホスファミド(無水物換算)として500mg/m ² を、初めの6か月は毎月1回、その後6か月は1回/2~3月静脈内に注射する。
対象年齢	生後1歳頃から15歳までの小児期全般

3. 海外の承認状況および文献情報等

① 欧米4カ国(米、英、独、仏)での承認状況

欧米での承認状況	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:有(ドイツ)。
	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

適応疾患	<p>進行性自己免疫疾患(慢性関節リウマチ、乾癬性関節症、全身性血管炎(ネフローゼ症候群の合併症)、特定タイプの糸球体腎炎(ネフローゼ症候群の合併症)、重症筋無力症、自己免疫性貧血、寒冷血球凝集症</p> <p>* 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。</p>
用法・用量	<p>連日投与 3~6mg/kg/日(120~240mg/m²/日)、間歇投与(2~5日間歇) 10~15mg/kg/日(400~600mg/m²/日)、大量間歇投与(21日~28日間歇)20~40mg/kg(800~1600mg/m²)。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。</p>

② 無作為化比較試験・薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<p>文献の検索方法(Pub Med 使用、2007年1月28日現在)</p> <p>Cyclophosphamide 47,610</p> <p>+ pulse 936,</p> <p>+ rheumatic disease 67</p> <p>+ child or pediatrics 11</p>
--

1. Cochran Review

Cochran Review の評価	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cyclophosphamide appears to have a clinically and statistically significant benefit on the disease activity of patients with RA, similar to some disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) such as antimalarials or sulfasalazine, but lower than methotrexate. Toxicity however is severe, limiting its use given the low benefit-risk ratio compared to other antirheumatic agents. 2 Cyclophosphamide regimen treatment is a form of care in neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus with no evidence to prove better effectiveness and safety when compared with methylprednisolone. This systematic review found no randomised controlled trials and its findings must be interpreted as 'no evidence of effect' and not as 'evidence of no effect'. 3 Until future RCTs of newer agents are completed, the current use of cyclophosphamide combined with steroids remains the best option to preserve renal function in proliferative LN. The smallest effective dose and shortest duration of treatment should be used to minimise gonadal toxicity, without compromising efficacy.
Cochran Review の採用文献	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, et al. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis (Review). 2. Trevisani VFM, Castro AA, Neves Neto JF, et al. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus (Review). 3. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, et al. Treatment for lupus

	nephritis (Review).
2. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説	
Textbook of Pediatric Rheumatology (第5版)、pp. pp342-567, 2006	シクロホスファミドは単核細胞や細胞性免疫に作用して、抗炎症作用を発揮する。本薬剤には毒性があることが知られており、これまで副作用の報告された副作用の研究も少なくない。しかし、血管炎症候群症例をはじめリウマチ性疾患における有用性についても最近多く言及されてきている。有効性と安全性についての総論的な解説がなされている。
Adolescent Rheumatology (第3版)、pp.119-120, 312-314、1999	シクロホスファミドは、SLE、慢性増殖性糸球体腎炎や血管炎症候群で一般に使用されるアルキル化剤である。この薬剤は多くの副作用の報告があるが、月一度のパルス療法の施行により副作用を最小限に抑えることが出来る。各リウマチ性疾患について、その使用状況と有効性について述べている。
Fox DA, McCune WJ. Immunno - suppressive drug therapy of systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 20:265-99, 1994	全身性エリテマトーデスに対する免疫抑制薬療法についての総論。シクロホスファミドをはじめとした免疫抑制薬の有効性と安全性について述べている。シクロホスファミドは全身性エリテマトーデスにおいて有効な薬剤の一つであることが示されている。
Nashel DJ. Mechanisms of action and clinical applications of cytotoxic drugs in rheumatic disorders. Med Clin North Am 69:817-40, 1985.	全身性エリテマトーデス、結節性多発性動脈炎、またはウェゲナー肉芽腫症といった特定のリウマチ性疾患における疾患活動性の抑制不能は、致命的な転帰をとる可能性を著しく高めることがある。リウマチ性疾患の治療における抗癌剤の使用について独断的な見解を打ち出すような、優れたデザインの比較試験はほとんど行われていない。しかし、挙げた文献を含め、既存文献を検討することで、特定の疾患に対する治療薬の選択において理論的な判断を下すことができる
3. PK データ (対象とする年齢の小児の PK データはない)	
Boddy AV, Yule SM,. Metabolism and pharmacokinetics of oxazaphosphorines. Clin Pharmacokinet 38:291-296,	シクロホスファミドの体内の吸収、分布、代謝、排泄、薬物動態についての一般的な解析がなされている。
Kovarsky J. Clinical pharmacology and toxicology of cyclophosphamide: emphasis on use in rheumatic disease. Semin Arthritis Rheum 12:359, 1983.	シクロホスファミドの臨床的な薬効作用と毒性作用について、リウマチ性疾患を対象に検討されている。ここではリウマチ性疾患に対する有効性が裏付けられるデータが示されている。
5. 二重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
Guillevin L, Cohen P, Mahr A, et al. : Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. Arthritis	重度結節性多発性動脈炎および顕微鏡的多発性血管炎に対し、コルチコステロイド(CS)と併用した6回CYパルス投与と12回CYパルス投与とで有効性を比較する試験を実施した。平均(±SD)フォローアップ期間は32±21ヵ月であった。生存分析の結果、12回CYパルス投与群で再発確率が有意に低く(P=0.02、ハザード比[HR]=0.34)、無事象生存率が有意に高かった(P=0.02、HR=0.44)一方で、死亡率には有意差のない(P=0.47)ことが明らかになった。これらの結果から、重度PANおよびMPAに対する6回CYパルス投与の治療効果は、特に再発リスクの点で12回CYパルス投与より劣ることが判明した。

Rheum. 49:93-100, 2003.	
Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, et al. : Controlled trial of pulse methyl-prednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet. 26:741-5, 1992.	ループス腎炎に対する、メチルプレドニゾロンパルス療法とシクロホスファミドパルス療法(長期および短期)との比較試験。シクロホスファミドパルス群はメチルプレドニゾロンパルス群より、腎機能の維持に有効であり、より長期間にわたって投与されたほうが、原病の再燃回数も減少させた。
Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclo-phosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 125:549-57, 1996.	ループス腎炎に対し、①メチルプレドニゾロンパルス療法群、②シクロホスファミドパルス療法群、③両者群について、腎性寛解の割合、血漿クレアチニンの上昇、腎不全への進行防止について、比較試験が行われた。シクロホスファミドパルス群は、両者群より低いが、メチルプレドニゾロン群より明らかに腎性寛解が図れた(62% vs 85% vs 29%)。また、副作用の出現については両者に大きな差異は認められなかった。
6. その他の有効性を示す試験	
Petri M, Jones RJ, Brodsky. High-dose cyclophosphamide without stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 48:166-173, 2003.	ステロイド薬および複数の免疫抑制薬に抵抗性の SLE 患者 14 例に、50mg/kg の大量シクロホスファミドを連続 4 日間投与した。著明な臨床症状、SLE 疾患活動性インデックスの改善およびステロイド薬の減量が図れ、各臓器に対して良好な反応を示した。
Apras S, Ertenli I, Ozbalkan V, et al. : Effects of oral cyclophosphamide and prednisolone therapy on the endothelial functions and clinical findings in patients with early diffuse sysyemic sclerosis. Arthritis Rheum. 48:2256-61, 2003.	全身性強皮症における微小血管構造の内皮損傷は、血管内皮細胞の接着分子の増加、および E-セレクトインやトロンボモジュリンといった血管内皮細胞に関連するサイトカインの増加と関連している。本研究は、初期広汎性 SSc 患者における E-セレクトインおよびトロンボモジュリンの発現を評価し、また、プレドニゾロン療法と併行したシクロホスファミド経口投与が、血管内皮細胞に関連するこれらのサイトカインの濃度と患者の臨床転帰に対して及ぼす効果を調べるためにデザインされた。シクロホスファミドとプレドニゾロンの併用療法は、初期の広汎性 SSc の治療に有効である。E-セレクトインおよびトロンボモジュリンの血中濃度は、血管内皮損傷や内皮の活性の程度を示すだけでなく、SSc の疾患活動性のモニタリングで有用なマーカーとなりうる。
Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Labrador M, et al. Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methyl-prednisolone. Lupus. 12:287-96, 2003.	ループス腎炎は、現在なお、全身性エリテマトーデス患者の主な罹患原因および死因の 1 つとなっている。ループス腎炎の予後は改善されているが、最適な治療法は未だ確立されておらず、ループス腎炎の疾患進行とその繰り返す再発の管理には大きな問題が残っている。今回、シクロホスファミドとメチルプレドニゾロンによる標準的なパルス療法を受けた 38 名の重度ループス腎炎患者を対象に、その転帰を評価し、不良な予後に関連する変数を特定する目的で前向き研究を行った。8 年間のフォローアップ期間後の時点で、患者のうち 5 名(13%)で末期腎不全(ESRD)が、10 名(26%)で持続性のタンパク尿(24 時間あたり 1g を超える)が、15 名(39%)で少なくとも 1 回の再発がみられた。ESRD に関連する

	<p>主な変数は、高い慢性指数、間質性線維症 (P=0.04)、持続的高血圧 (P<0.0001)、治療後の低補体血症 (P=0.002) であった。持続性のタンパク尿と関連したのは、尿細管萎縮 (P=0.01)、持続的高血圧 (P=0.0001)、治療後の低補体血症 (P=0.0281) であった。持続的な抗 dsDNA 抗体陽性と治療後の低補体血症 (P=0.0118) は、腎炎の再発と関連していた。</p>
7. 副作用	
<p>Ioannidis JPA, Katsifis GE, Tzioufas AG, et al.: Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 29:2129-35, 2002.</p>	<p>特に、全身性エリテマトーデス (SLE) を有する若い閉経前の女性患者における、シクロホスファミド静脈内投与 (IC) に誘発された持続的無月経の予測因子を同定した。結論としては、32 歳以上の女性では、IC 療法が非常に短期間であっても持続的無月経を回避することは困難であり、代替的治療法を考慮すべきであった。毎月 IC 療法を受けている 31 歳以下の若い女性の場合では、持続的無月経は、すでに認められている予測因子をもつ患者で主に生じていた。</p>
<p>Lethi HD, Zahir A, Pierre D, et al.: Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. J Rheumatol. 29:2571-6, 2002.</p>	<p>炎症性の基礎疾患の治療としてシクロホスファミドの静脈内投与 (IVCY) を受けた女性患者における卵巣機能不全リスクと妊孕性を比較した。結論: 卵巣機能不全リスクは、基本的に IVCY 開始時の年齢に左右された。IVCY 療法中に妊娠する可能性はあるため、効果的な避妊が必須であった。また、IVCY 中止後の妊娠は可能で、対象症例の 3 分の 2 において良好な結果が得られた。</p>

4. 国内での使用実態

国内でも、小児リウマチ性疾患の難治症例を中心に本剤が投与されており、以下のように症例報告として有効性を示唆するものが存在する。

1) Hara M, Tateishi M, Harigai M, et al. Efficacy of intravenous cyclophosphamide therapy on rheumatic disease. Japanese J Clin Immunol. 25:115-20, 2002.

・対象は 1992-2001 年にシクロホスファミドパルス療法を行った 126 例。本療法は膠原病の難治性病態に対し、有用な治療法であったが、その位置づけや使用方法については更なる検討が必要である。

2) Kurosawa R, Umezawa R, Kobayashi Y, et al. Effects of therapies on childhood systemic lupus erythematosus. Ryumachi. 2003 Oct;43(4):632-7.

・小児期発症の SLE に対して、シクロホスファミド療法導入時期前後での病勢抑制効果や血清学的変化について検討。解析の結果、シクロホスファミド導入時期後の方が有意に臓器予後を改善したことが判明した。

3) Nakajima S, Umebayashi H, Kurosawa R, et al. Three cases of childhood-onset male systemic lupus erythematosus (SLE) successfully treated with a combination of pulse methylprednisolone and pulse cyclophosphamide. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2005;28:343-8.

・難治性の若年性皮膚筋炎症例にメチルプレドニン・パルス療法に IVCY を重ねたことで、治療

が奏効した症例報告。

5. 有効性の総合評価

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。

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。

6. 安全性の総合評価

前述したように、欧米の臨床試験において安全性についても既存の治療法と比較して明らかに優れており、本邦ではすでに各種小児リウマチ性疾患には広範に使用されている。本剤の副作用報告は少なからず存在するが、それらを十分に検討し同意を得た上で、生命を脅かすような重篤な症例には使用する。

7. 用法・用量の妥当性

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月静脈内に注射する。この方式は、治療NIHが推奨していることもあり、広く知られている。

8. 国内使用実態調査の必要性

現在すでに適応外使用の承認の一資料として、多施設での使用実態調査を実施中である。

資料 5.

小児薬物療法根拠情報収集事業用プライオリティリスト

学会名: 小児リウマチ学会

リストの変更: 「あり」

平成19年3月19日作成(更新)

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
メチルプレドニゾ ロン	小児リウマチ性疾患全 期の効能追加	15歳以下の小児 期全般	1	2)-(ア)-②	(ア)-① (イ) -①,② (ウ)- ③	○	○	○	○	○	世界121ヶ国でリウマチ疾患において既に承認されている。国内外的な教科書、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。
アザチオプリン	小児ループス腎炎、特 発性関節炎の効能追 加	15歳以下の小児 期全般	2	3)-(ア)	(ア)-① (イ) -①,② (ウ)- ②,③	○	○	○	○	○	英、独では小児で、重度のJIA、SLE、皮膚筋炎、結節性多発性動脈炎に適応が認められている。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。
ミソリピン	小児ループス腎炎、特 発性関節炎の効能追 加	15歳以下の小児 期全般	4→3	2)-(イ)-②	(ア)-② (イ) -①,② (ウ)- ②,③	×	×	×	×	×	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。本邦成人では認可。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つつある。

*変更理由を別紙に記した。

<2007年度 小児リウマチ学会プライマリーリスト変更理由>

2月15日現在の旧プライオリティリストからの変更が以下のようにおこなった。

- ・ 当初第3位に挙げていたインフリキシマブの削除
(理由) 諸外国でより副作用が少ないとされる同効薬 (アダリブマブ) が小児リウマチ領域で使用されるようになってきており、その薬剤の今後の動向・必要性を見極めるためにも今年度はプライマリーリストから除外した。
- ・ 当初第4位に挙げていたミゾリビンの第3位への変更
(理由) 上記インフリキシマブの削除により、第4位から第3位に格上げした。

以上

日本小児リウマチ学会
薬事委員長 横田俊平
薬事委員 森 雅亮

連絡先：横浜市立大学小児科
森 雅亮

e-mail: mmori@med.yokohama-cu.ac.jp

小児に対する歯科用局所麻酔剤の臨床的研究

分担研究者 日本小児歯科学会 高木 裕三 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児歯科学分野

研究要旨

小児の歯科治療では患者の協力状態によって疾患の予後が大きく影響されることから、日常の歯科治療では無痛治療が原則になっている。このような背景があって、小児歯科臨床では歯科用局所麻酔剤が汎用されている。しかし、我が国で供給されているものは何れも小児での安全性が確立されておらず、全て適外使用となっている。

本研究では、全国の大学病院小児歯科および個人小児歯科診療所(計31施設)で行なわれた歯科用局所麻酔注射による無痛治療(計4,251例)の臨床的評価を行なった。その結果、歯科治療での投与量は平均1ml前後であった。また、副作用を疑わせる症状を訴えたのは4,251例中9例で、いずれも重篤なものではなかった。

A. 研究目的

歯科臨床では無痛的な治療を行なうために局所麻酔が不可欠である。特に小児では治療への協力を得るために、局所注射麻酔法が日常的に用いられている。ところが、我が国で供給されている歯科用局所麻酔剤は何れも小児への適応となっておらず、事故等の際には保険で査定される可能性があるなど、大きな問題を抱えている。そこで、全国の小児歯科医療機関で実施されている局所注射麻酔の実態と有害事象に関する調査を行ない、小児への安全性を検証した。

B. 研究方法

全国の大学病院小児歯科および個人小児歯科診療施設(計31施設)で行なわれた歯科用局所麻酔注射による無痛治療(計4,251例)の臨床評価を行なった。

(倫理面への配慮)

各診療施設に配付した調査表に担当医が必要事項を記載したものを評価資料とした。この際、担当医以外の者が患者を特定できる情報は記載しておらず、倫理面に問題はない。

C. 研究結果

局所麻酔に用いられた薬剤はXylocaine(2%塩酸リドカイン・エピネフリン)、Citanest(3%塩酸プロピトカイン・酒石酸水素エピネフリン)、Scandonest(3%塩酸メピバ

カイン)、Citanest-Octapressin(3%塩酸プロピトカイン・フェリプレシン)であった。通常の歯科治療のために注射投与した薬液量は0.82-1.38mlであった。また、副作用を疑わせる症状を訴えたのは術中3例、術後6例(4,251例中9例)で、いずれも重篤なものではなかった。

D. 考察

調査対象とした事例は全国の31小児歯科診療施設(25歯科大学小児歯科および6個人小児歯科診療所)で局所麻酔下に歯科治療を受けた患者4,251名であり、市販後調査としては十分な事例数である。この中には、小児科疾患(635名)やアレルギー(312名)の既往のある小児患者が比較的多く含まれ、副作用に関してハイリスク患者の割合が一般集団より多かった。しかしながら、有害と考えられる事象の発現率は低かった。

以上のことから、小児への安全性に関して成人の場合と差がないと考えられた。

E. 結論

全国の大学病院小児歯科および個人小児歯科診療施設で行なわれた歯科用局所麻酔注射による無痛治療(計4,251例)の臨床評価を行なった。その結果、汎用されている4剤については、平均投与量が0.82-1.38mlであり、また、副作用を疑わせる症状を訴えたのは術中3例、術後6例(4,251例中9例)で、いずれも重篤なものではな

かった。

G. 研究発表

1. 論文発表

井上美津子、浅里 仁、池田訓子、小林聡美、佐々龍二、高木裕三、他.: 小児に対する歯科用局所麻酔剤の安全性に関する臨床的研究. 小児歯科学雑誌 43 (5) :561-570, 2005

2. 学会発表

柿野聡子、三輪全三、大江智可子、海野雅浩、高木裕三.: 局所麻酔剤スキヤンドネストの小児歯科治療における有用性について—他局所麻酔剤との比較—. 第32回日本歯科麻酔学会、東京、2004年10月

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

分担研究者 日本小児麻酔学会 巖 康秀 杏林大学医学部麻酔科学教室

研究要旨

麻酔科領域で現在使用されている薬品または今後、使用されると予想される薬品の有効性、安全性について検討することを目的とした。本年度は麻酔科領域において、わが国で小児に関する用法・用量が確立していない薬品名のリストを薬品欧米の状況から作成することとした。現在用法・用量の確定が必要と考えられる薬品名はフェンタニル、レミフェンタニル、一酸化窒素、ミダゾラム、オンダンセトロン、フェンタニル貼付薬、オキシコドン、ガバペンチンなどである。

共同研究者

羽鳥 文麿	国立成育医療センター救急部
阪井 裕一	国立成育医療センター麻酔蘇生科

性疼痛、非がん性疼痛や術後痛にも鎮痛薬として使用されている。レミフェンタニルはフェンタニルよりも作用時間が短く調節性が良いといわれている。本年から全身麻酔の補助に使用され始めた。一酸化窒素は新生児から年長児に対し、肺高血圧の治療に使用されている。ミダゾラムは小児の麻酔前投薬に広く使用されている。オンダンセトロンは、がん患者だけでなく術後の嘔気にも極めて有効である。フェンタニル貼付薬は、がん患者にしか適応が認められていないが、非がん性疼痛、術後痛にも有用である。オキシコドンも、がん患者にしか適応が認められていないが、非がん性疼痛、術後痛にも有用である。ガバペンチンは抗痙攣薬であるが、神経障害性疼痛に有効である。

A. 研究目的

麻酔科領域で現在使用されている薬品または今後、使用されると予想される薬品の有効性、安全性について検討することを目的とした。

B. 研究方法

本年度は麻酔科領域において、わが国で小児に関する用法・用量が確立していない薬品名のリストを薬品欧米の状況から作成することとした。

C. 研究結果

現在用法・用量の確定が必要と考えられる薬品名はフェンタニル、レミフェンタニル、一酸化窒素、ミダゾラム、オンダンセトロン、フェンタニル貼付薬、オキシコドン、トラマドール、ガバペンチンなどである。

D. 考案

フェンタニルは新生児から年長児にいたるまで広く全身麻酔の補助に使用されているほか、鎮痛薬として、がん

E. 結論

現在用法・用量の確定が必要と考えられる薬品名はフェンタニル、レミフェンタニル、一酸化窒素、ミダゾラム、オンダンセトロン、フェンタニル貼付薬、オキシコドン、ガバペンチンなどである。

F. 参考論文

該当なし

G. 研究発表

該当なし

< 研究発表 >

該当なし

< 論文発表 >

該当なし

「小児薬物療法根拠情報収集事業」用
プライオリティリスト改正一覧

小児薬物療法根拠情報収集事業用プライオリティリスト改正一覧

学会名：日本未熟児新生児学会

学会内順位で2位のアシクロビルが小児薬物療法検討会議の項目に入ったため、ビタミンK²に代える。

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	
クエン酸カフェイン	未熟児無呼吸発作	新生児	1	1)	(ア) - ① (イ) - ① (ウ) - ②	○ (2000)	×	×	×		同効薬の無水カフェインが国内で経口薬として適応外使用され、経口・静注使用可能なクエン酸カフェインは米国にて承認あり。エビデンスレベル I (systematic reviewあり)
ビタミンK ²	ビタミンK欠乏性出血症の発症抑制	新生児・乳児	2	3) - (イ)	(ア) - ① (イ) - ① (ウ) - ③	○	○	○	○		国内で新生児・乳児のビタミンK欠乏性出血症の発症抑制のために広く使用されているが、諸外国で添付文書にその発症抑制の記載があるのに、本邦ではない。
ガンマグロブリン	血液型不適合溶血性黄疸	新生児	3	2) - (ア) - ①	(ア) - ② (イ) - ① (ウ) - ②	×	×	×	×		エビデンスレベル I。危険性の高い治療法である交換輸血の頻度を減らすことができる。国内では地域25施設の実態調査報告がある。国内で広く使用されており本治療の対象選択基準の報告もあり。適応外使用に伴う病院での多額の費用負担が問題となっている。
ドキサプラム	未熟児無呼吸発作	新生児	4	4)	(ア) - ② (イ) - ① (ウ) - ③	×	×	×	×		国内で広く使用されているが、禁忌に指定されている薬剤。小児疾患臨床研究事業に指定。エビデンスレベル II (1つ以上のランダム化比較試験あり)。
ガンシクロビル	新生児サイトメガロウイルス感染症	新生児	5	2) - (ア) - ②	(ア) - ② (イ) - ② (ウ) - ②	△	△	△	△		エビデンスレベル II。進行する疑念を予防する効果があり。国内では約6割の施設で適応外使用あり。

学会名：日本小児循環器学会

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	
マレイン酸エナラプリル (2.5mg、5mg、10mg錠)	①小児の高血圧症に対する効能追加、 ②小児の慢性心不全に対する効能追加	15歳以下 (但し、錠剤の服用が可能であることを確認)	2→1	①小児高血圧症に対して 1)、2) (イ) ②、 3) (イ)、 ②小児慢性心不全に対して 1)、2) (イ) ②、 3) (ア)	①小児高血圧症に対して (ア) ①、(イ) ②、(ウ) ①③、 ②小児慢性心不全に対して (ア) ②、 (イ) ①、 (ウ) ①③	①高血圧 ○ ②心不全 △	①高血圧 ○ ②心不全 △	①高血圧 ○ ②心不全 △	①高血圧 ○ ②心不全 △		①小児高血圧治療薬としては米国、欧州で承認されているが、幼児以下の低年齢群では錠剤の服用が困難であるため散剤あるいは水剤等の新規剤型が必要。②慢性心不全に対しては、Nelsonの教科書 (第17版) に一般的に用いられる治療薬としてその用量まで明記されている。また、小児慢性心不全患者と成人の心不全患者の薬物動態を比較した臨床試験でも薬物動態において差がなく (Nakamura H et al)、小児患者への投与量は、「0.08 mg/kg/回を、1日1-2回」として適応外使用が国内外で行われている。拡張型心筋症や先天性心疾患に伴う心不全に対し本剤が予後を改善した (Lewis A.B. et al, Sluysmans T. et al) という報告、心毒性のあるanthracyclineを使用した小児癌患者例において、プラセボに比し本剤が心毒性を軽減させた (Silber J.H. et al) という報告がある。
ベシル酸アムロジピン	小児高血圧症の効能追加	15歳以下 (但し、錠剤の服用が可能であることを確認)	4→2	1)、2) (イ) ②、 3) (イ)	(ア) ①、 (イ) ②、 (ウ) ①③	○	△	△	△		小児高血圧治療薬としては米国で承認されているが、幼児以下の低年齢群では錠剤の服用が困難であるため散剤あるいは水剤等の新規剤型が必要。国内の使用実態については調査されたことがなく不明である。

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		
ボトックスR注 100 (A型薄ツリヌ ス毒素)	眼瞼けいれん、 片側顔面けいれ んの改善。痙性 斜頸の改善。脳 性麻痺における 下肢痙縮の改 善。	脳性麻痺にお ける下肢痙縮に 対しては2歳以 上。	1	2) - (ア) - ①	(ア) - ① (イ) - ② (ウ) - ②	?	○	○	○	○	小児 脳性 麻痺 にお ける 下肢 痙縮 を適 応症 とし た承 認国 * 1	現在、小児脳性麻痺における下肢痙縮を十分に軽減できる治療はなく、その予後は不良である。すなわち自立歩行の困難と足関節拘縮による尖足変形が多くの場合にみられる。A型ボツリヌス毒素の治療が施工されれば下肢痙縮は改善され、尖足変形は大幅に軽減させることができる。理学療法や下肢矯正器具の装着も治療後にはより順調に行われるようになり、約半数の障害児は比較的早い時期に安定した自立歩行の獲得が可能となる。よって身体障害者手帳2級を要する小児脳性麻痺児の比較は減少し、また整形外科的手術件数も大幅に減少することが期待できる。
フェノバルビ タールナトリウ ム	てんかん様重積 状態(けいれん 重積症)	新生児から成 人	6→2	1)	(ア) - ② (イ) - ① (ウ) - ③							Nelsonに第一選択薬ベンゾジアゼ ピンの静注、注腸不可能あるいは 無効なら、フェニトインまたは フェノバルビタールの静注をと記 載あり。
ステロイドホル モン	筋ジストロ フィー	幼児から成人	3	2) - (イ) - ①	(ア) - ② (イ) - ① (ウ) - ③							Duchenne型に対する糖質コルチ コイド投与による治療に関し全無作 為二重盲検法を含み約30の報告が ある。
ミタゾラム注	てんかん様重積 状態(けいれん 重積症)	乳児から成人	2→4	2) - (イ) - ①	(ア) - ② (イ) - ① (ウ) - ③				過 去 に○			
塩酸リドカイン	てんかん様重積 状態(けいれん 重積症) けいれ ん発作頻発状態 の改善	新生児から乳 幼児	4→5	2) - (イ) - ①	(ア) - ② (イ) - ① (ウ) - ③							
ジアゼパム注腸 液	てんかん様重積 状態(けいれん 重積症)	乳児から成人	5→6	1)	(ア) - ① (イ) - ① (ウ) - ③	○	○					Nelsonにけいれん重積治療の第一 選択薬投与ベンゾジアゼピンの静 注のための血管確保不可能なら、 ジアゼパム、ロラゼパムの注腸を すると記載あり。

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	
フィルグラスチム レノグラスチム ナルトグラスチム	自己注射の用法追加	小児・成人 (キャリアオー バー含む)	1	2) - (ア) -①	(ア) -① (イ) -① (ウ) -①	○	○	○	○		先天性好中球減少症を含む、種々の好中球減少に対して、有効性と安全性は確立されている。外来ベースの支持療法を行うために、自己注射の用法追加が必要。通常の適応拡大スキームでは全ての問題解決に至らない可能性がある。
フルコナゾール	懸濁液の剤型追加	小児	2	1)	(ア) -① (イ) -① (ウ) -①	○	不明	不明	不明		小児に対する安全性が確認された標準的な抗真菌剤。現在、内服ではカプセル剤だが、年少児に対する脱カプセルでは吸湿性が強く保存に問題があり、懸濁液が必要。
イホスファミド	悪性リンパ腫の効能	小児	3	2) - (ア) -①	(ア) -① (イ) -① (ウ) -③	×	×	○	不明		欧州の国際共同研究組織であるBFMグループにおいて、1980年代から悪性リンパ腫に対する標準治療薬として用いられている。第III相臨床試験の標準アームに組み込まれている。ただし併用療法のデータが少なく、単剤の有効性データや安全性データに乏しい。

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	
塩酸イソプロテレンール吸入液	「気管支喘息重症発作に対する持続吸入療法」の用法の追加	乳児を含む小児	1	2) - (ア) -①	(ア) -② (イ) -① (ウ) -③	×	×	×	×	オーストラリア、ポランド、スロバキア、エストニア、クウェートで販売されているが、当該用法についての適応は不明	欧米の複数の喘息治療管理ガイドラインで小児気管支喘息の重症の急性発作に対して、短時間作用型β2刺激薬の持続吸入療法の安全性と有効性が認められ、推奨されている。現在、日本の小児気管支喘息診療の場では、重症の発作時の初期治療薬として広く使用されており、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005でも乳児喘息も含めて大発作では追加治療、呼吸不全では初期治療として掲載されている。
塩酸プロカテロール吸入液	使用上の注意から「乳児に対する安全性は確立していない。」を削除	乳児	2	4)	(ア) -② (イ) -② (ウ) -③	×	×	×	×	韓国(2000年7月)、南米:メキシコ(2001年6月)ほか12カ国	欧米の複数の喘息治療管理ガイドラインで、喘息の急性発作には一般的にはネブライザーを用いて短時間作用型β2刺激薬の吸入投与を行うことが推奨されている。また、テオフィリン製剤が副作用の問題から使用順位が下げられたため、本薬剤の重要性はより増してくるものと思われる。
برانلكاسترويدシロップ	添付文書から「1歳未満の小児での使用経験がなく、低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない」を削除	乳児	3	4)	(ア) - (イ) -① (ウ) -③	×	×	×	×		小児気管支喘息の発症年齢のピークは1-2歳までにあり、乳児喘息の適切な対応は小児喘息の中でも重要な位置を占める。小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005では、中等症持続型、重症持続型において吸入ステロイド薬と併用する内服薬として、抗アレルギー薬のなかでもロイコトリエン受容体拮抗薬を取り上げており、臨床的にも有効と考えられている薬剤である。
トシル酸スプラスタロイドシロップ	効能・効果にアトピー性皮膚炎、食物アレルギーを追加、使用上の注意から「乳児(3歳未満)に対する安全性は確立していない」を削除	乳幼児	4	2) - (ア) -②	(ア) - (イ) -③ (ウ) -③	×	×	×	×		アイビーディは本邦で開発された薬剤であり、海外での使用例はない。小児気管支喘息のより良い予後確立するためには早期診断、早期治療による早期介入が重要とされる。アイビーディはTh2サイトカインを抑制し、IgE産生を抑制する唯一の医薬品である。アトピー性皮膚炎患者はIgEが高値になることが多く、early interventionの観点から、この薬剤の機能的特性を考えると、乳児において優先度の高い薬剤といえる。

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	
エルカルチン錠	原発性カルニチン欠乏症、その他の二次性カルニチン欠乏症への適応拡大。注射剤及び用量増量が必要。	全年齢群	1	1) 2)-(ア)-①	(ア)-① (イ)-① (ウ)-①	○	○	○	○	伊	原発性カルニチン欠乏症には唯一の治療薬であり、その他の二次性カルニチン欠乏症への適応、プロピオン酸血症などへの急性期経静脈的投与なども標準的治療としてNelsonの教科書(17版)に記載されている。タンデムマシ質量分析計を用いた新生児スクリーニングの普及により多くの原発性、二次性カルニチン欠損症の発見が予想され、適応拡大は急務である。平成18年12月大塚製薬社長宛に本学会より要望書提出。厚労省との相談が開始された。
ビオプテン顆粒	BH4反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症における血中フェニルアラニン値の低下。	全年齢群	2	2)-(ア)-①	(ア)-② (イ)-② (ウ)-②	×	×	×	×		わが国において開発承認された医薬品である。その効果はN Engl J Med 2002; 347: 2122-32に報告されている。Nelsonの教科書(17版)にも新しい治療として紹介されている。学会から厚生労働大臣宛にて平成16年7月1日付けで要望書を提出した。米国では第Ⅲ相試験が終了し効果が確認され、承認申請準備中である。
ビオチン散	ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症、ピオチニダーゼ欠損症、ミトコンドリア脳筋症を含むミトコンドリア代謝障害。原末製剤及び用量増量も必要。	全年齢群	3	1) 2)-(ア)-①	(ア)-② (イ)-① (ウ)-①	不明	不明	不明	不明		ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症、ピオチニダーゼ欠損症ではビオチン大量投与が唯一の治療法であり、標準的治療としてNelsonの教科書(17版)に記載されている。
フラジール内服錠	プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症のコントロールの改善。水剤、散薬製剤も必要。	全年齢群	4	1) 2)-(イ)-①	(ア)-② (イ)-① (ウ)-①	不明	不明	不明	不明		腸内細菌叢由来のプロピオン酸を低下させることにより原疾患のコントロールを改善させる治療法である。併用療法としてNelsonの教科書(17版)にも記載されている。

その他の取り組み

アルギン顆粒、注	ミトコンドリア脳筋症、特に脳卒中を起こすサブタイプであるMELASにおける脳卒中発作の急性期治療とその予防。	全年齢群	その他	2)-(ア)-①	(ア)-? (イ)-① (ウ)-①	×	×	×	×		わが国で確立された新しい治療法である。MELAS患者の脳卒中様発作の急性期にL-アルギンを静注することにより、症状の軽減と次の発作の予防が可能。また経口投与にて予防効果がある。Neurology 58(5): 827-828, 2002. 医師主導型試験が開始された。
----------	--	------	-----	----------	-------------------------	---	---	---	---	--	--

成分名	効能・効果	学会内 優先順 位	悪化病 の重 篤性	医療上の有用 性	海外承認(当該効能)状況					備考(現状等)
					米	英	独	仏	他	
システアミン	システイン蓄積症の治療薬	1	全身の臓器にシステインが沈着する疾患で、乳児期より発育不良が見られ、腎尿管性アシドーシス、進行性の腎障害、さらに10歳台で腎不全に陥る。	早期よりシステアミン投与することにより各種臓器へのシステインの蓄積を防止できる。欧米での標準的治療法となっており、Nelsonの教科書(17版)にも掲載されている。	○	○	○	○		本邦での患者数が少ないため開発がされていない。わが国では実験試験を用いて治療が行われている。平成19年3月本学会より要望書を厚労省に提出予定。