

C. 研究結果

1. 小児科医がアンチ・ドーピング活動に関心を持たなくてはならない理由

- 1) アンチ・ドーピング活動は薬物乱用防止活動につながる。
- 2) 2003年の静岡国体からドーピング検査が導入され、国体に多数参加する高校生がドーピング検査の対象になっている。
- 3) 小児科医が日常的に処方する薬と並んで市販薬であるかぜ薬、胃腸薬、漢方薬、サプリメントにも多くの禁止物質が含まれている。

2. ドーピングの意味

- 1) アフリカ南部に住むカフィール族が祭礼のときに飲む強い酒をドーピング(dop)と呼んでいたのが語源。
- 2) ドーピングとは主に薬剤を用いて故意に競技能力を高めようとする事。
- 3) 1865年オランダのアムステルダムでの運可水泳大会でアンフェタミンを使用したのが最初とされている。
- 4) 1960年ローマ・オリンピックでデンマークの自転車競技選手が血管拡張剤の服用によって競技中に死亡したことで国際的に問題化した。
- 5) 1968年のグルメープル(冬)、メキシコ(夏)のオリンピック大会からドーピングが禁止された。

3. ドーピングが禁止される理由

- 1) フェアプレーの精神に反する。
スポーツは一定のルールで、同じ条件の下に競い合うことが大切である。
- 2) ドーピングは社会悪につながる。
道徳的反則、薬物乱用。
- 3) 選手の健康を害する。
ドーピングの代表的なものは「くすり」を服用することで、くすりにはよい作用ばかりではなく、副作用がある。また通常の使用量の10倍から100倍といった量を服用したり、注射をしたりすることがある。競技中の突然死につながる危険性がある。

4. ドーピング禁止物質の分類と禁止方法

ドーピング禁止物質と禁止方法は次の通りである

1) 禁止物質の種類

- A. 興奮剤
- B. 麻薬性鎮痛剤
- C. タンパク同化剤
- D. 利尿剤
- E. ペプチドホルモン、類似物質および同族体

2) 禁止方法

- A. 血液ドーピング
- B. 薬理的、化学的、物理的操作(尿にごまかしをすること)

3) 一定の規制の対象となる薬物の種類

- A. アルコール
- B. カンナビノイド類
- C. 局所麻酔剤
- D. コルチコステロイド(副腎皮質ステロイド)
- E. β 遮断剤

5. 検査はどのように行われているか

1) 競技会検査

競技終了後に抜き打ち的に検査をする。

2) 競技会外検査

競技とは関係なく、いつ、どこで検査を実施するかわからない点で、ドーピングの抑止力になっている。

3) 選手はいかなる場合も拒否することができない。拒否するとドーピングをしたとみなされる。

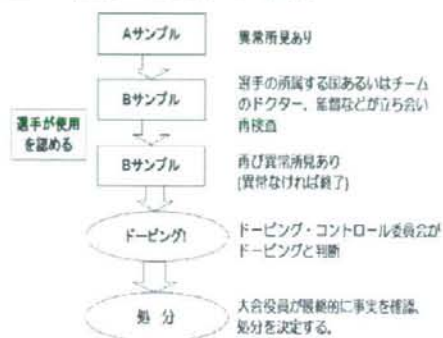
4) 採尿の方法

- ①ドーピングの対象になった人はチームドクターか代表者のいずれか1名が付き添ってドーピングコントロール室へ入る。
- ②本人であることを確認し、飲み物を飲んだりして尿が出るのを待つ。
- ③(最低75mlを検尿カップに取る。)
- ④A、Bのボトルに50ml、25mlに配分する。これをドーピングドクターが栓をしてシールで封印する。
- ⑤さらにプラスチック容器に入れて封印する。
- ⑥ドーピングコントロールコーデイネーターが必要事項を書類に記入、選手と付き添いのスタッフが確認し、サインする。

6. 検査から処分まで

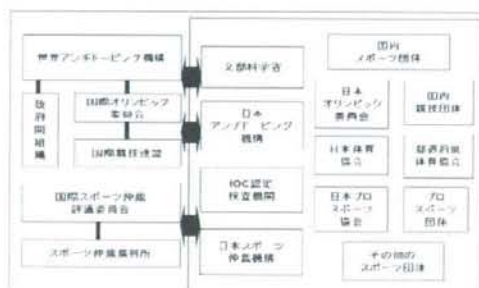
検査から処分までの過程を図1に示した。

図1 検査から処分までの過程



7. 日本のアンチ・ドーピング体制組織図

図2に日本のアンチ・ドーピング体制の組織図を示した。



E. 結論

今後、国体のみならず、中学生、高校生が参加するあらゆるスポーツ活動に対して、アンチ・ドーピング活動が拡大する可能性は十分にある。

また、最近では大学生の大麻汚染が大きく問題になっている。アンチ・ドーピング活動は小児のスポーツ活動のみならず、薬物乱用防止活動の一環としても重要である。

アンチ・ドーピング活動は小児に対する一般的な薬物使用の面からも考えなくてはならない問題を含んでいるのである。

以上のことを踏まえて、小児科医はもっと小児のスポーツ活動とアンチ・ドーピング活動に関心を持つべきである。

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

「小児救急医療分野に於けるプライオリティリストの再検討」

研究分担者 日本小児救急医学会 羽鳥文磨 国立成育医療センター 手術集中治療部

研究要旨

小児救急医療分野における適応外医薬品の使用について検討を続けた。当学会評議員を対象にした調査を行ったが小児救急医療分野に特定される薬品は新たに提出されてこなかった。従来のプライオリティリストが適正であることが示された。

研究協力者

草川 功 聖路加国際病院 小児科

A. 研究目的

小児救急医療の分野における適応外使用について既に提出しているプライオリティリストを再検討すること。

B. 研究方法

当学会薬事委員会が主体となり全評議員を対象に適応外医薬品として本学会のリストに挙げるのが好ましい薬品について調査を行った。この結果を既出のプライオリティリストと照らし合わせて検証を行った。

C. 結果

調査結果を表1に示す。

ウリナスタチン注射薬は既に成人領域では急性肺炎や急性循環不全に適応があり使用されている酵素阻害薬である。しかし、トリプシンやエラスターゼなどの蛋白分解酵素阻害による広範な薬理作用があるために

表1 評議員調査結果医薬品一覧

1	ウリナスタチン注射液
2	ファモチジン錠
3	ランソプラゾールOD錠
4	برانلكاستドライシロップ
5	タミフルドライシロップ

この病態以外にも使用されることがある。川崎病の治療ガイドライン¹⁾にも免疫グロブリン療法不応例に対する治療薬として掲載されている。さらに注意書きに小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少なく）と記載されていることが検討の理由であった。しかし、川崎病については小児循環器学会の管轄であること、救急医療における当該薬品の海外での適応は認められていないために当学会からのリスト掲載は見送ることとした。

その他、ファモチジン錠、ランソプラゾールOD錠、برانلكاستドライシロップ、タミフルドライシロップはいずれも他学会の主導にて申請されている薬品であり、かつ救急医療分野と言うよりは日常の小児医療での使用薬品という位置づけになるのでこれらのリストへの採用は無しとした。

D. 考案

昨年度からのプライオリティリスト掲載医薬品である①塩酸アミダロン、②バゾプレシン、③エビネフィリンに加えるべき医薬品が評議員への調査からは提出がなかった。小児救急医療は初期医療から高度救命救急医療までを包括するために一般小児科医療における薬品も当然問題となってくる。しかし、この研究班での検討は小児の救命救急医療に限定した作業をするべきと考えリストを作成している。上記の結果は昨年のリストが適正であることが示されたものと考えて良いのではないかと。一方、昨年度に計画していた医薬品副作用・安全情報収集体制は当該医薬品をはじめそ

他の医薬品についての貴重な情報源である。この体制づくりの作業に関しては現在その基本構想が検討されているままであり、今後は実際的な活動を展開していくべきであると考えている。

E. 結論

小児救急分野に使用される医薬品のなかで小児救命救急医療に限定した医薬品の適応外使用リストとその問題点は未だ改善されていない。当学会薬事委員会主導の医薬品安全情報・副作用情報収集体制の充実がその解決の一助となる可能性もある。

F. 参考論文

- 1) 日本小児循環器学会学術委員会, 佐地勉, 蘭部友良, 上村茂, 赤木禎治, 鮎澤衛, 加藤裕久, 原田研介, 長嶋正実, 浅井利夫, 川崎病急性期治療のガイドライン, 日本小児循環器学会雑誌 2004; 20(1): 54-62

「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」

研究分担者 日本小児リウマチ学会 横田俊平 横浜市立大学小児科教授

研究要旨

本学会での長年の最優先課題であった「若年性特発性関節炎に対するメトトレキサート」が、小児薬物検討会議での検討を重ね、小児の適応拡大を取得するに至った。現在、本学会プライオリティリストの優先順位第2位である「小児リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」について、小児薬物検討会議に提出する最終報告書案を作成し検討を行っている。また、来年度にむけて、本学会の小児薬物検討会議、未承認薬会議に提出するプライオリティリストの改訂を速やかに進めている。

共同研究者

武井 修治 鹿児島大学 保健学科
村田 卓士 大阪医科大学 小児科
森 雅亮 横浜市立大学 小児科
今川 智之 横浜市立大学 小児科

A. 研究目的

- I. 「若年性特発性関節炎に対するメトトレキサート」の小児適応拡大の取得
- II. 「小児リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」(プライオリティリストの優先順位第2位)の小児薬物検討会議用最終報告書案の作成

B. 研究方法

- I. 「若年性特発性関節炎に対するメトトレキサート」の小児適応拡大の取得プロセスを整理する。
- II. 「小児リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」について、本研究にて作成した要約表から、小児薬物検討会議最終議案を作成する。

C. 研究結果(資料1)

- I. メトトレキサートについて、昨年作成した小児薬物検討会議議案書(資料2)が同会議で承認され、最終的に添付文書の改訂にまで至った。このことから、若年性特発性関節炎におけるメトトレキサートの最大投与量は10mg/m²/週まで投与可となり、投与

量が欧米と同程度になった。適応追加までのプロセスを資料3に纏めた。

- II. 「小児リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」について、小児薬物検討会議最終議案をワーキンググループで検討していただいております。適応外使用承認の取得を目指している(平成21年1月22日現在)。

D. 考察および結論

小児リウマチ学会では、最も優先順位が高い「若年性特発性関節炎に対するメトトレキサート」について、2001年度から厚生科学研究「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」(旧大西班)に参画させて頂き、2004年度には厚生労働省小児薬物療法検討会議に関係資料を纏め提出した。

厚生労働省のワーキンググループでその内容が吟味され、小児薬物検討会議で協議・検討が重ねられた結果、海外での承認状況に加えて、十分な文献的エビデンスの収集、本邦での使用実態調査などにより新たに小児治療を行うことなしに適応拡大が取得できた。

しかも成人における用法・用量に捉われず、小児の薬物動態に基づいて小児特有の最大投与量を設定することができたことは特筆に値する。

小児リウマチ学会としては、今後も現在検討を行

っている「小児リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」を中心として、小児の特性を十分に鑑みて、十分な文献的エビデンスの収集、使用実態調査を行い、適応拡大あるいは適応取得を図っていきたいと考えている。

また、来年度にむけて、本学会の小児薬物検討会議、未承認薬会議に提出するプライオリティリストの改訂する作業を速やかに進めている。

E. 参考論文

資料2の関連文献を参照。

F. 研究発表

<研究発表>

1. 森 雅亮、横田俊平. シンポジウム「小児薬物療法の開発・適正化の推進に向けて」. 具体的疾患治療薬に対する取り組み～若年性特発性関節炎におけるメトトレキサートの適応拡大の取得～. 第35回日本小児臨床薬理学会学術集会, 東京.

<論文発表>

1. Mori M, Naruto T, Yokota S, et al. Methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) – Process to the approval of indication for JIA in Japan –. Mod Rheumatol. 2008 Oct 7 [Epub ahead of print]
2. 森 雅亮、成戸卓也、今川智之、他. 若年性特発性関節炎におけるメトトレキサート適応拡大の取得. 日児誌 2008; 112: 1038-1047

小児リウマチ学会

若年性特発性関節炎におけるメトトレキサートの 適応拡大の取得

これまでの本邦における 若年性特発性関節炎 (JIA) の治療 (1)

- ・ これまで本邦において、JIAの適応がある薬剤はステロイド薬のみであった。
- ・ 小児リウマチ領域では第一選択薬として用いているもののMTX2mg製剤がJIAの保険適用外であったことから、使用は正式には認可されていなかった。
- ・ このため、一般臨床医がJIA患者の治療を行っている施設の多くは従来のステロイドとNSAIDによる治療が継続されていた。

これまでの本邦における 若年性特発性関節炎(JIA)の治療(2)

- ・ JIAに対する生物学的製剤がすでに欧米では承認され、本邦においても一部の生物学的製剤の臨床試験が終了し承認された。これら生物学的製剤の効果を最大にするにはMTXの併用が必要とのエビデンスが示唆されている。
- ・ MTXが使用されないと、従来のNSAIDsやステロイド薬に依存する「不適切な」治療が継続されたり、生物学的製剤が極めて安易に使用されることとなり、医療費における影響が多大なものとなるだろう。

MTXに対する小児リウマチ学会の取り組み

- ・ 平成12年(2000):厚生科学研究「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」において、現在の問題点としてoff-label医薬品の解決が重要な問題であることを強く認識。
- ・ 平成13年(2001):厚生科学研究「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」(旧大西班)に参画。
小児リウマチ性疾患において使用している適応外医薬品のプライオリティリストを作成し、「医療上の重要性」、「現時点での認識」を詳細に検討しデータを収集。
- ・ 平成14年(2002):「若年性特発性関節炎におけるメトトレキサート(MTX)の適応拡大」の申請基礎資料を作成。
- ・ 平成16年(2004):小児薬物療法検討会検討会上記品目を含むMTXの関係資料を纏め提出。
- ・ 平成17年(2005):同検討会の候補薬としてMTXが選出。
- ・ 平成18年(2006):改めて提出した関係資料を整備するとともに、各々の薬剤の本学会における使用実態調査を行った。
- ・ 平成19年(2007):小児薬物療法検討会議 報告書を作成し、適応外使用の承認を目指した。

小児リウマチ性疾患の疫学

	対象人口	登録児数	頻度*	(min-max)
JIA	6,653,049	648	9.74	(4.38-25.45)
SLE	8,998,543	423	4.70	(0.75-23.84)
DM	8,860,403	154	1.74	(0.71-11.92)
Sjs	8,420,366	60	0.71	(0.00-23.62)
BD	8,972,420	42	0.47	(0.00-3.26)
MCTD	8,838,220	29	0.33	(0.00-15.75)
VS	8,222,984	16	0.19	(0.00-1.26)
SSc	8,838,220	9	0.10	(0.00-1.25)

*対小児10万人

平成12年度厚生科学研究子ども家庭総合研究事業
「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」より

若年性特発性関節炎JIA: 関節型



現在の関節炎所見
(左手関節MRI)



発症20年後
(左手関節X-P)

関節型

- ・ RF陽性: 成人RAとほぼ同型。炎症反応強い。
- ・ ANA陽性: ぶどう膜炎の併発多い(10~50%)。炎症は軽度。

慢性炎症の後に……

関節破壊(骨破壊、脱臼)と拘縮
筋萎縮、障害者、生活破壊

関節型若年性特発性関節炎の治療

- 第一段階: NSAIDs単独〔診断確定まで〕(1~2%)
- 第二段階: メトレキサート(MTX)を中心とした治療
〔基本的治療〕(約73%)
- 第三段階: 生物学的製剤(残り25%)
 - 抗TNF療法
 - ① TNF α R (Etanercept)
 - ② 抗TNF α 抗体(Infliximab)
 - 抗IL-6療法(抗IL-6R抗体)

小児リウマチ学会のプライオリティリスト

- (1) 関節型若年性特発性関節炎 に対する
MTX少量パルス療法
- (2) 各種小児リウマチ性疾患におけるシクロ
ホスファミド・パルス療法
- (3) 全身性エリテマトーデス(SLE)治療における
メチルプレドニゾロン・パルス療法
- (4) SLEに対するプレドニゾロンとアザチオプリン/
ミゾリピンの併用療法

MTXの有用性および安全性

- MTXは無作為対照試験で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。
- 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。
- エビデンスレベルにおいても十分な同意が得られている。
〔 ①Giannini EH, et al. N Engl J Med 326: 1043-9,1992
②Woo P, et al. Arthritis Rheum 43: 1849-57,2000 〕

MTX療法の全国専門医による有効性の評価 (第39回リウマチ学会発表データより)

評価	症例(%)
効果あり	53 (76%)
効果消失	3 (4%)
無効	8 (11%)
評価不能	6 (9%)
計	70

MTXの適応外申請に向けての学会の準備体制

- ① 学会からの要望書：
日本リウマチ学会、日本小児科学会
- ② Merck Manual：
The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Section 19.
Pediatrics, Chapter 270. Musculoskeletal and Connective
Tissue Disorders Topics “Juvenile Rheumatoid Arthritis”
(Merck & Co., Inc)
- ③ 「要約表」の補完
- ④ 治療ガイドラインの検討：
「若年性特発性関節炎の治療指針」の作成

治療ガイドラインの記載

[メトトレキサート少量パルス療法]

メトトレキサートは、 $\sim 10\text{mg}/\text{m}^2$ ($\sim 0.3\text{mg}/\text{kg}$) を週1日内服。

[註1]

・成人の使用量上限は8 mg/週 である。

[註2]

・消化管障害防止のため、メトトレキサート投与24時間後に葉酸
5 \sim 10mgを食後服用1回することもある。

(「若年性特発性関節炎 初期診療の手引き(2007年)(日児誌 111,2007)」
より抜粋)

MTXの海外および成人での承認状況

1. 国外(米国、欧州)での承認状況
 - ・ 成人での承認:有
1988年10月米国、1992年8月英国 計26ヶ国(米、独、英、等)
 - ・ 小児での承認:有
2. 本邦での承認状況
 - ・ 成人での承認:有、関節リウマチ(過去の治療で、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がない場合。)
 - ・ 小児での承認:無
3. 承認されている疾患
 - ・ 乾癬、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病
絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎)

欧米4カ国(米・英・独・仏)におけるMTXの承認状況

1. 米国
 - ・ 多関節型若年性関節リウマチ(JRA)を含む関節リウマチ
2. 英国
 - ・ 成人RAのみ(癌治療以外、小児での有効性・安全性は未確立)

* NICE(英国国立臨床研究所)のJIAに対する生物製剤使用ガイドラインでは「生物学的製剤を使用する際にはMTXが無効である場合」に使用。EMA(欧州医薬品審査庁)はMTXによるJIA治療を承認。
3. ドイツ
 - ・ 多関節型若年性特発性関節炎(3歳以上のJIA)
4. フランス
 - ・ 若年性特発性関節炎

小児薬物療法検討会議 報告書

1. 医療上の必要性について
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
3. 海外の承認状況および文献情報等
 - (1) 欧米4カ国の承認状況について
 - (2) ランダム化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況
 - (3) Peer-review journalの総説、メタ・アナリシス等の報告状況
 - (4) 教科書等への標準的治療としての記載状況
4. 国内での使用実態
5. 有効性の総合評価
6. 安全性の総合評価
7. 用法・用量の妥当性
8. 国内使用実態調査の必要性

本邦小児領域でのMTX適応外使用 承認への経緯

- ・ 医薬品の類型
「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」
= 適応外使用



厚生労働省の小児薬物療法根拠情報収集事業に即して、報告書を作成。小児薬物検討会議で審議され、適応拡大が承認。

添付文書改訂の記載内容(2008年9月24日付)

- ・対象医薬品:リウマトレックス®カプセル2 mg及びその同効品全て
- ・予定効能・効果:関節症状を伴う若年性特発性関節炎
- ・予定用法・用量:通常、1週間あたりメトトレキサートとして4~10 mg/m²を経口投与する。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。
- ・投与方法:1週間あたりの投与量を1回又は2~3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初回投与日から翌日にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを毎週繰り返す。
- ・用法・用量に関連する使用上の注意:本剤の投与にあたっては、特に副作用の発現に注意し、患者の忍容性及び治療上の効果を基に、個々の患者の状況に応じて、投与量を適切に設定すること。本剤については、成人の方が小児に比べ忍容性が低いとの報告があるので、若年性特発性関節炎の10歳台半ば以上の年齢の患者等の投与量については特に注意すること。

結 語

1. 「若年性特発性関節炎におけるメトトレキサート」は、厚労省のワーキンググループを経て、小児薬物検討会議で協議・検討が重ねられた結果、適応拡大を取得することができた。
2. 海外での承認状況、十分な文献的エビデンスの収集、本邦での使用実態調査などにより新たに小児治験を行うことなしに適応拡大が図られたことは、今後の適応拡大を検討している小児薬剤のためには朗報であろう。
3. しかも成人における用法・用量に捉われず、小児の薬物動態に基づいて小児特有の最大投与量を設定することができたことは意義が深い。
4. 今後も小児リウマチ領域で必要不可欠な薬剤については、小児の特性を十分に鑑みて、十分な文献的エビデンスの収集、使用実態調査を行い、適応拡大あるいは適応取得を図っていきたい。

若年性特発性関節炎

1. 医療上の必要性について

若年性特発性関節炎〔Juvenile Idiopathic Arthritis: JIA〕(旧:若年性関節リウマチ〔Juvenile Rheumatoid Arthritis: JRA〕)〈注:参照〉は、小児期に発症する全身性の慢性炎症性疾患であり、我が国における全国調査では16歳未満の子供10万人に9.74人の割合で認められている。本疾患は1年間に10万人に約1人の割合で発病するとされ、生後5か月で発症した例も報告されている。

本症は、持続する炎症による関節の腫脹及び疼痛を主要な症状とし、時間の経過とともに組織破壊と線維化が蓄積する疾患であり、適切な治療が施されなければ関節の破壊に伴う変形、拘縮、更に進行した関節では骨性強直となり、重症な機能障害を残す。特に年少で発症した場合は、発育途上であるため成長障害を遺す危険性も伴う。

治療薬としては、初期の炎症に対して非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)が使用される。米国においてJIAに承認を得ている薬剤はアスピリン、ナプロキセンとトルメチンの3剤であり、またイブプロフェンも小児薬用量が設定されているため使用されている。わが国においては、残念ながらNSAIDsでJIAの適応を得ている薬剤は1剤もなく、鎮痛目的でイブプロフェンが使用されるのみである。このようにわが国において小児例に適用できる薬剤はごく限られ、JIAの適応がある薬剤に至ってはステロイド薬のみであるのが現状である。

MTXは欧米を中心に1980年代から小児の関節炎を対象とした広範な臨床試験が行われ、副作用は軽微であり、これまでステロイド薬でしか治療効果が認められなかったJIA患児に対し、数週間で関節炎抑制効果が得られることが報告された。無作為比較試験でも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たことから、米国ではJIAに対する治療薬として承認されている。またEUにおいては各国の承認状況は異なるものの、患児は広く恩恵を受けている。

しかしながら我が国では、関節リウマチ治療の専用薬として承認を得ているMTX 2mg製剤においても、添付文書上には「小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)」と記載されており、JIAへの使用は正式には認可されていない。このため、一般臨床医がJIA患者の治療にあたっている施設の多くは従来のステロイド薬とNSAIDによる治療が継続されているのが現状である。また、小児リウマチ専門施設ではMTXを第一選択薬として用いているもののMTX 2mg製剤がJIAの保険適用外であることから、抗悪性腫瘍治療薬であるが安価であるMTXの2.5mg製剤も混在して使用されている。

加えて、MTXによるJIA治療においては、MTX 2mg製剤が未承認であり、MTX 2.5mg製剤は抗悪性腫瘍治療薬の承認であるため、薬剤の適正使用時に生じた重篤な副作用に対する補償制度(医薬品副作用被害救済制度)の対象外となる可能性がある。

JIAの患児と親の会は、小児リウマチ専門医のいる施設は限られている事、非専門施設においてはMTXが用いられる機会は少ない事が患児の関節炎の寛解率に著しい地方格差を認める原因となっている点を取り上げ、治療における地方格差の是正を強く求めている。承認及び用法・用量等を適正化することで全国の患児が等しく恩恵を得る事が可能となり、臨床現場への影響力は多大なものがあると考えられる。

実際、小児リウマチ専門施設でMTXを本症の治療に導入以来、この疾患の対後遺症療法の必要性が減少してきている事から、早期にMTXを用いた積極的な治療へ移行する事は必要のない医療費の抑制にも資してい

ると考える。

加えて喫緊の問題として、JIA に対する生物学的製剤がすでに欧米では承認され、臨床に供されて MTX 以上に関節炎を劇的に改善する事が報告されており、我が国においても一部の生物学的製剤の臨床試験が終了し承認申請が行われている。これらの生物学的製剤の効果、特に関節破壊に対する効果を最大にするには MTX の併用が必要とのエビデンスが示されている。しかしながら、これら薬剤の問題点は医療費が高額になってしまうことである。この点は欧米でも問題となったが、医療経済学的な検討により、患者の社会貢献における費用対効果、その他の医療費に与える影響等トータルコストは軽減する事ができる場合もあるとの結果を得て、承認されている。これら生物学的製剤使用の前提として従来の治療法で十分な効果が得られない場合との制限がついているが、従来の治療の中心となる MTX が承認されないまま生物学的製剤が臨床に供された場合、生物学的製剤が極めて安易に使用されることとなり、医療費における影響が多大なものとなる事も危惧される。

<注>若年性特発性関節炎 (JIA) は、これまで若年性関節リウマチ (JRA) と呼称されていた小児期の慢性関節炎疾患について国際的な取り決めとして与えられた名称であり、今後我が国でもこの疾患名が用いられることになる (J Rheumatol., 22(11):1566-9,1995.)。ここでは、両者は時代的差異による同義語として述べる。

2. 我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	リウマトレックスカプセル 2mg 及びその同効品全て
予定効能・効果	関節症状を伴う若年性特発性関節炎
予定用法・用量	通常、1週間あたりメトトレキサートとして 4~10 mg/m ² を経口投与する。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。 投与方法としては、1週間あたりの投与量を 1 回又は 2~3 回に分割して経口投与する。分割して投与する場合は、初回投与日から翌日にかけて 12 時間間隔で投与する。1 回又は 2 回分割投与の場合は残りの 6 日間、3 回分割投与の場合は残りの 5 日間は休薬する。これを毎週繰り返す。 【用法・用量に関連する使用上の注意】 ・本剤の投与にあたっては、特に副作用の発現に注意し、患者の忍容性及び治療上の効果を基に、個々の患者の状況に応じて、投与量を適切に設定すること。 ・本剤については、成人の方が小児に比べ忍容性が低いとの報告があるので、若年性特発性関節炎の 10 歳台半ば以上の年齢の患者等の投与量については特に注意すること (臨床試験の項参照)。

3. 海外の承認状況及び文献情報等

(1) 欧米 4 カ国の承認状況について

米国	
効能・効果	多関節型若年性関節リウマチ (JRA) を含む関節リウマチ
用法・用量	推奨初回投与量は 1 週間に 1 回 10mg/m ² を投与する。 ただし、十分な効果が得られるまで徐々に投与量を調整する。成人では 20mg/週の投与量を超えると重篤な副作用、特に骨髄抑制の発生率が有意に上昇するとされ

	<p>ているが、小児については最大 30mg/m²/週の報告がある。しかし、20mg/m²/週を超えて投与する際の安全性の検討は十分ではない。</p> <p>通常、効果の発現は 3-6 週間以内に得られ、さらに 12 週間以上効果の増強が認められる。効果の持続時間はまだ明確となっていない。成人での報告では、初期の臨床効果が十分ではなくとも 2 年間の投与で効果が維持されている。投与を中止した場合、通常 3-6 週間以内に関節炎の悪化が認められる。(RHEUMATREX* (METHOTREXATE SODIUM TABLETS) October 2003 USA)</p>
英国	
効能・効果	<p>成人 RA のみ (がん治療を除き、小児に対する有効性、安全性は確立していない。)</p> <p>(ただし NICE* の JIA に対する生物製剤 (Etanercept) 使用ガイドラインの中に、「JIA 治療の DMARD として MTX が一般的に使用されているが、UK では MTX を含め DMARD の使用は認められていない。しかし生物学的製剤を使用する際には MTX が無効である場合に用いる」としている。)</p>
用法・用量	<p>成人 RA に投与する場合初期量として、1 週間毎に 7.5mg を 1 回、あるいは 2.5mg を 12 時間おきに 3 回の計 7.5mg を投与し、15mg~20mg (最大 25mg) /週まで増量する。</p> <p>NICE* の JIA 治療に対する生物学的製剤使用ガイドラインでは、標準治療として MTX を行うとしており、非経口的に 20mg/m²/週 (毒性が認められない最大量) を 3 か月間は投与するとしている。</p> <p>(Guidance on the use of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis Review date: January 2005)</p>
ドイツ	
効能・効果	多関節型若年性特発性関節炎 (3 歳以上の JIA)
用法・用量	<p>推奨される 1 回投与量は 10~15mg/m²/週である。</p> <p>効果不十分の場合には高用量の 20~30mg/m²/週の投与可能。</p> <p>(Lantarel* 2.5mg, 7.5mg, 10mg Tabletten Gebrauchsinformation März 2006)</p>
フランス	
効能・効果	若年性特発性関節炎
用法・用量	<p>初回の推奨投与は 10mg/m² である。最大 20mg/m² まで増量する。</p> <p>(Dictionnaire VIDA :1274-1275, 2006)</p>

*NICE: National Institute for Clinical Excellence 英国国立臨床研究所

(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

【海外の文献】

I. 米国の国立衛生研究所 (National Institutes of Health ; NIH) の U.S. National Library of Medicine の文献データベース、Pub Med (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) を用い検索した (1950~2006)。

1. "Methotrexate"[MeSH] AND "Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[MeSH]

Limits: Randomized Controlled Trial, Humans

Result 7

2. "Methotrexate/blood"[MeSH] OR "Methotrexate/cerebrospinal fluid"[MeSH] OR "Methotrexate/isolation and purification"[MeSH] OR "Methotrexate/pharmacokinetics"[MeSH]

Limits: All Child: 0-18 years, Humans

Result 352

3. "Methotrexate"[MeSH] AND "Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[MeSH]

Limits: Review

Result 51

II. オランダのエルゼビアサービス (Elsevier Science B.V.) が運営する EMBASE を用いた検索を行った (1974~2006)。

1. "Methotrexate" AND "Arthritis, Juvenile Rheumatoid" AND "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"

Result 32

2. "Methotrexate" AND "pharmacokinetics" AND "children"

Result 411

3. "Methotrexate" AND "Arthritis, Juvenile Rheumatoid" "review"

Result 352

これら多数の報告のうち、コクランレビューで引用されている文献を中心に本報告書の JIA の適応拡大に関連する文献を選択し引用した。

[プラセボを対象とした二重盲検無作為化比較試験]

最初の MTX の多施設二重盲検無作為化比較試験は 1992 年 Giannini らにより報告されている。

1) 18 歳未満の ACR 基準を満たす JIA127 例 (平均年齢; 10.1 年、平均罹病期間; 5.1 年) を A 群 46 例: MTX 10mg/m²/週 1 回服用群 (最大 15mg/週まで)、B 群 40 例: MTX 5mg/m²/週 1 回服用群、C 群 41 例: プラセボ群に分けて 6 か月間毎週投与を行う二重盲検試験を行った。プレドニゾン (10mg/日以下) と 2 剤の非ステロイド性抗炎症薬の使用は許された。各群のプレドニンを使用している患者の割合は A 群 15 例 (33%)、B 群 15 例 (37%)、C 群 14 例 (34%) であった。有効性と安全性の評価は PRCSG のガイドライン*に準じた。有効性評価は 114 例で行い、A 群では 63%に改善がみられ、B 群 32%、C 群 36%に比し有意であった ($p=0.013$)。また A 群では運動時疼痛関節数 (-11.0 対-7.1)、疼痛重症度スコア (-19.0 対-11.5)、制限運動関節数 (-5.4 対-0.7)、赤沈値 (-19.0mm/h 対-6.0mm/h) で C 群に比し、ベースラインからの有意な減少がみられた。A 群 6 例 (13%)、B 群 8 例 (20%)、C 群 5 例 (12%) に副作用

(SE)が認められた。胃腸障害、口内炎、頭痛、腹痛、めまいなどが主で重篤ではなかったが、A群2例(肝酵素異常、血尿)、B群1例(皮疹)は副作用のため治療を中止した。何れも投与中止後速やかに改善した。MTX 10mg/m²/週投与は治療抵抗性のJIAに対し効果的な治療法であり、少なくとも6か月の短期間の投与においては安全な治療法であると述べている。

(N Engl J Med., 326(16): 1043-9, 1992)

- * PRCSG のガイドライン：評価項目については以下の項目を標準化された記録表に記録し12か月で評価する；腫脹関節(0-3)、疼痛関節(0-3)、可動域制限(0-4)、リウマチ活動性(リウマチ疹、腱滑膜炎、心炎、心膜炎、虹彩炎、筋炎、肝肥大、リンパ節腫大、脾腫、断続的な微熱、リウマトイド結節)、握力、無気力や朝のこわばり、活動性(クラスI~IV)、歩行速度、X線写真、バイタルサイン(身長、体重、体温、心拍数、呼吸数)、医師の評価、親の評価、患者の評価、臨床検査(血算、尿検査、生化学検査、便潜血、抗核抗体、赤沈値、リウマチ因子)、視力検査、聴力検査。

J Rheumatol., 9(1):109-13, 1982

- 2) 43例の進展型小関節炎(EOA)、45例の全身型関節炎の基準を満たす16歳未満のJIA患児を対象に、多施設プラセボ対照二重盲検無作為化クロスオーバー比較試験を行った。EOA43例、全身性関節炎45例が登録された。MTX、プラセボは15mg/m²を週1回経口投与で開始し、2か月後に20mg/m²まで漸増した。試験は最初の4か月間MTX又はプラセボの治療を行い、2か月間休薬した後もう一方の治療を4か月間行う方法を用いた。結果、EOA群では主要5パラメータのうち3パラメータ(赤血球沈降速度、疾患活動性の医師の総合評価と疾患活動性の親の総合評価)で有意な改善がみられ、一次改善基準において有意な全般的改善が得られた。全身性関節炎群では5パラメータのうち2パラメータ(疾患活動性の医師の総合評価と疾患活動性の親の総合評価)で有意な改善がみられたのみで、MTX、プラセボ療法中の全身的特性スコアに有意差はみられなかった。しかし、EOA群と全身性関節炎との間で治療効果に有意差はみられず、両疾患群のデータを総合するとMTX療法による有意な臨床的改善が示された($p = 0.006$)。また副作用(SE)については悪心、上部消化管障害、口内炎、気分の変調、ASTの上昇等が主なものであったがMTX群とプラセボ群で差が無かった。以上、短期試験においてMTX15~20mg/m²の週1回経口投与はEOA及び全身性JIAに対して有効である。長期間の有効性については今後の試験で明らかにする必要があることを述べている。

(Arthritis Rheum. 43(8): 1849-57, 2000)

[他剤を対象とした二重盲検無作為化比較試験]

- 1) 多関節性JIA患者94例(3~17歳)を対象に、ダブルダミー法による多国間の無作為化比較試験を行った。レフルノミド(LEF)、MTXともにJIAに対し高い有効率を示すが、本試験で用いた用量ではMTXはLEFよりも有効と思われると述べている。

(N Engl J Med. 352(16):1655-66, 2005)

[その他の無作為化比較試験]

- ・Ruperto NらがMTX投与における増量効果を検討している。
1) 標準量MTX療法(8~12.5mg/m²/週、経口、皮下注又は筋注)を開始したJIAの患者595例を6か月間経