

過観察し、ACR30%改善*が認められなかった80例(4歳以下~12歳以上)をMTX中用量群(15~20mg/m²/週;40例)又は高用量群(30~40mg/m²/週;40例)に無作為に割り付け、さらに6か月間筋注または皮下注投与した。JIAに対するMTXの効果は15mg/m²/週での非経口投与でプラトーに達するものと思われ、MTXの効果の評価するには9~12か月の投与が必要であると述べている。

(Arthritis Rheum. 50(7):2191-201, 2004)

- ・ Hunt PG らはMTX投与時に行われる葉酸併用が臨床効果に与える影響について検討している。
- 2) JIAで疾患活動性制御のために用いるMTXの効果に対する葉酸1mg/日併用投与の影響を検討するために、無作為化プラセボ対象二重盲検13週間のクロスオーバー比較試験を行った。JIA患者でMTXの毎週経口投与を行う際に1mgの葉酸併用投与は臨床効果に影響を及ぼさないとしている。

(J Rheumatol. 24(11):2230-2, 1997)

【体内動態に関する文献】

- ・ 小児に対してMTXを経口投与した際の体内動態についてBalis FMらが報告し、ある一定量以上を経口投与する際には吸収の飽和を考慮しなければならない事を示唆している。
- 1) 4~14歳の小児(ALL:14例、皮膚筋炎:1例)に対しMTX6.8~28.1mg/m²を経口投与した場合、12mg/m²以上を投与した患者では1.5(±0.6)時間から2.5(±1.1)時間へと吸収相が延長($p<0.05$)し、吸収率も87%から51%へ低下した($p<0.05$)ことから、吸収における飽和メカニズムが示唆されたと述べている。

(Cancer Res., 43(5):2342-5, 1983)

- ・ JIAにおける体内動態については、Ravelli AらやAlbertioniらが報告している。
- 2) 重度のJIA33例(1~19歳)にMTXを6.4~11.2mg/m²/週を経口投与を行い血漿中MTX濃度について検討した。他のNSAIDsとの併用に比べサリチル酸の併用投与は3時間後の血漿中濃度を高めた(平均値:0.23対0.39 μ M)。奏効例(15例)と非奏効例(7例)との間、及び血清トランスアミナーゼ上昇を呈した例(15例)と呈しなかった例(7例)との間でMTX投与量及び血漿中MTX濃度に差異は認めない。

(J Rheumatol. 20(9):1573-7, 1993)

- 3) JIA患者13例(5~16歳)のMTX0.14~0.24mg/kg(中央値0.21mg/kg)を単回経口投与し、MTX及びその代謝物7-OHMTXの体内動態を検討した。小児のMTXのAUCが成人よりも低いことから、JIA治療には成人よりも多量のMTXを要することが報告されているが、これはMTXの体内動態が年齢とともに変化することから説明できると考えられる。

(Eur. J. Clin. Pharmacol. 47(6):507-11, 1995)

- ・ 薬物相互作用では、Dupuis LLらが相互作用の知られているNSAIDの影響について検討している。
- 4) 小児慢性関節炎患者7例(8~18歳)に対して、MTX単独(5~8.9mg/m²/週、経口)又はNSAID(トルメチン、インドメタシン、ナプロキセン、アスピリン)を併用した場合のMTX体内動態の変化について検討した。その結果、7例中6例は複数のNSAIDの投与を受けており、NSAIDが同時投与された患者では、平均のMTX消失半減期に有意な延長が認められた(1.7±0.5/時間 vs 1.2±0.1/時間; $p=0.03$)。しかしながらMTXのクリアランス(10.6±5.5L/時間 vs 13.1±3.5L/時間; $p=0.19$)、AUC(2.1±1.0 μ mol/L/時間 vs 1.5±0.6 μ mol/L/時間; $p=0.08$)及び分布容積(Vd)(23±6.2 vs 21.9±6.4L; $p=0.53$)に有意な変化は認めない。これらの結果から著者は、NSAIDの量を増やす場合や、追加してNSAIDを加え

る場合には MTX の量を減らす事も考慮するよう述べている。

(J Rheumatol., 17(11): 1469-73, 1990)

・食事の影響について Pinkerton CR らや Dupuis LL らが検討し、一部の小児には食事の影響が認められるため空腹時の投与を勧めている。

- 5) 小児 ALL10 例 (年齢 3~15 歳) を対象に、経口投与 MTX (15 mg/m^2) の吸収に対する食事の影響を検討した。各患児に MTX を 3 回ずつ投与した。まず空腹時 (A) に、次にミルク中心食とともに (B)、最後にオレンジ中心食とともに (C) 投与した。それぞれの平均値は C_{max} (A:0.91, B:0.55, C:0.71 μM)、 T_{max} (A:1.30, B:2.15, C:1.88 時間) AUC (A:2.18, B:1.56, C:1.91 μM 時/L) であった。ミルク食とともに投与すると、MTX の血中濃度が有意に低下 ($p < 0.05$) し、どちらの食事でも MTX の吸収に遅延がみられた。また、ミルク食摂取群における吸収相の AUC は絶食群に比べて有意に低値 ($p < 0.05$) であった。(LANCET, 2(8201): 944-6, 1980)

- 6) 2.8 歳から 15.1 歳の 14 名の患者 (10 名は女性) を対象に食後服用、前夜から絶食後服用、静脈内投与を 3 週間実施し、評価できた 13 名を対象に比較している。血液サンプルは経口後 0、0.5、1、1.5、2、3、4、6 時間に、静脈内投与では 0、0.08、0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6 時間で採取している。平均の排出速度定数は食後服用、空腹時服用、静脈内投与でそれぞれ 0.27 ± 0.065 、 0.26 ± 0.067 、 0.25 ± 0.11 /時間であった。 AUC もそれぞれ 1.87 ± 0.83 、 1.50 ± 0.51 、 $1.85 \pm 0.80 \mu\text{mol/L} \cdot \text{時間}$ であり排泄速度定数、 AUC に差は認められなかった。最高血中濃度 (C_{max}) については空腹時服用が 0.65 ± 0.33 であるのに対し食後服用は $0.39 \pm 0.18 \mu\text{mol/L}$ と有意に低く ($p = 0.0022$)、また最高血中濃度到達時間も空腹時が 0.94 ± 0.41 であるのに対し食後服用は 1.32 ± 0.68 時間と差 ($p = 0.1464$) が認められ、空腹時服用のバイオアベイラビリティが 1.1 ± 0.51 で食後服用の 0.88 ± 0.35 よりも高い結果 ($p = 0.0211$) を報告している。

(J Rheumatol., 22(8):1570-3, 1995)

・また、Bannwarth らはイムノアッセイ法を用いて、MTX の低用量間歇投与を行った際の臨床薬動学的検討を報告している。

- 7) MTX 低用量 ($\leq 10 \text{ mg/m}^2$) の経口投与では、食後であっても空腹時であっても、平均 70% の吸収率 (absorbed averages) であった。MTX の血清アルブミンとの平均結合率は、42~57% であった。関節リウマチの患者では薬物動態学的パラメータと臨床効果と毒性の間のはっきりした関係は見出せなかったと報告している。この中で小児の場合年齢により薬物動態が変動することを考慮しておくべきとも述べている。(Therapie., 52(2):129-32, 1997)

・Wallace CA らは MTX の血中濃度と毒性の関係について報告している。

- 8) JIA 患者 23 例 (4.3~18.8 歳) に MTX 0.11~0.6 mg/kg/週 を 1.6 年間 (中央値) 経口投与し、血中薬物濃度の測定及び臨床的観察により、安全かつ有効な投与量を検討した。併用薬剤は NSAID (イブプロフェン、インドメタシン、ナプロキセン、ピロキシカム、サリチル酸、スリダグ又はトルメチン)、スルファサラジン、ハイドロキシクロロキン又は PDN であった。7 例で血清トランスアミナーゼ値の軽度上昇が認められ、3 例で投薬を一時中断した他は中止及び減量せずに回復した。この 3 例も酵素値正常化の後、低用量で投薬を再開したが、問題なかった。血中薬物濃度に併用薬による影響は認められなかった。21 例で有意な症状の改善が認められた。MTX 投与量は 0.6 mg/kg/週 までなら安全であるとしている。

(Arthritis Rheum., 32(6): 677-681, 1989)

[その他の比較試験]

・ワクチン予防接種の影響について B 型肝炎予防接種を対象にした検討。

- 1) 血清学的に B 型肝炎表面抗原 (HbsAg) 陰性の 39 名の JIA 患児を対象とし 41 名の健常な小児と比較検討した。JIA 患児は免疫抑制薬投与の影響を受けずに、B 型肝炎予防接種に対して十分な反応を示し、投与方法は、0、1、3 か月投与よりも、0、1、6 か月投与のほうが好ましい様であるとしている。

(Ann Rheum Dis., 63(9):1128-30, 2004)

*ACR30%改善：米国リウマチ学会の小児 30%改善率 (American College of Rheumatology Pediatric 30; ACR Pedi 30) で世界的に用いられている JIA 治療の改善評価。各々の患者において、以下の 6 項目のうち、3 項目以上で 30%以上の改善が認められた場合に ACR Pedi 30%以上の改善ありと判定される。同様に 50%以上、70%以上の改善を ACR50%改善、ACR70%改善とする。

(1) 医師による全般評価 (2) 親及び患児による全般評価 (3) 機能的な能力評価 (4) 活動性関節数 (5) 運動制限関節数 (6) ESR (赤血球沈降速度)

(①Arthritis Rheum., 40(7):1202-9, 1997、②Ann Rheum Dis., 57(1):38-41, 1998)

(3) Peer-review journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) コクランレビュー (Takken T, Van der J Net, Helders PJM. : Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. Accession Number 00075320-100000000-02171 External Accession Number CD003129) では、コクラン Controlled Trials Register (CCTR) や MEDLINE で無作為化比較試験に絞って検索し、レビューを行った。選択基準は、JIA 患者を対象にプラセボ又は標準的ケアと MTX 投与を比較している無作為化比較試験若しくは比較臨床試験とした。MTX 治療より JIA 患者の機能的な能力、可動域、クオリティオブライフ、全体的な満足や疼痛への影響について組織的レビューを行った。

このレビューでは JIA 患者を対象とした 2 試験 (①N Engl J Med. 326: 1043-9, 1992 及び②Arthritis Rheum., 43(8): 1849-57, 2000 : 165 症例) について評価が行われた。レビューの結果、MTX 投与によりプラセボと比較して関節可動域、疼痛関節数、腫脹関節数、医師の評価、親の評価において改善が認められ、MTX による治療により障害の度を最低限臨床的な意味をもつ (>20%) 改善を得る事ができると評価した。

・この Cochrane Review で評価された個々の試験に付いては無作為比較試験の項で述べた。

- 2) Giannini EH らは 3 つの無作為化プラセボ対照試験に登録された 520 例の JIA 患者を対象に、MTX の 2 つの低用量投与 [5MTX (5mg/m²/週) ; 10MTX (10mg/m²/週)]、D-ペニシラミン (10mg/kg/日)、ヒドロキシクロロキン (6mg/kg/日)、オーラノフィン (0.15~0.20 mg/kg/日) の効果と安全性をメタ解析で比較検討した。この結果、10MTX のみが評価項目である医師の総合評価、総合指数及び赤血球沈降速度でプラセボと比較して明らかな改善を示した。治療効果は全ての関節評価で 10MTX 群がもっとも大きな値を示した。短期的な安全性に関しては何れの投与群においても差は認められなかった。JIA の第一薬物治療として、MTX の低用量投与が有用と考えられた。また、最小有効量は 10mg/m²/週であると結論付けている。

(Semin Arthritis Rheum., 23(1): 34-46, 1993)

- 3) Ravelli A らのレビューでは、JIA に対する MTX 療法について、投与量及び投与経路、毒性、治療開始時期、

投与中止時期、各種発症時期の異なる JIA に対する MTX の有効性に差があるかどうか、JIA に対しても疾患修飾性薬剤として作用するかどうか、並びに MTX とその他の第二選択薬剤との併用意義について概説している。

詳細を要約すると、MTX は JIA 患者の治療において効果的で、よく許容され、安価な薬剤である。MTX が JIA で長期の予後を変えるとまでは言及していないが、多くの小児の短期的中期的な結果を明らかに変化させた、と述べている。成人 RA の最近の研究では、MTX を新しい抗腫瘍壊死因子製剤であるエタネルセプトやインフリキシマブとの併用投与を推奨する結果が出ている。

(J. Rheumatol., 27(8):1830-3, 2000)

(4)教科書等への標準的治療としての記載状況

1) Nelson Textbook of Pediatrics 第 17 版 (2004 年) の 114 章には、MTX は関節炎治療の中心的役割を果たしており、多関節型 JIA の患児の約 60% に使用されている。MTX は 1 週間に 1 回 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 経口投与でプラセボ投与よりも明らかに良好な効果を示し、この投与量で効果が得られない患児に対しても $23\text{--}29\text{mg}/\text{m}^2$ の高用量を筋肉内投与することにより 70% で持続的な臨床効果が得られる。MTX 投与により炎症のコントロールが出来た患児には、レントゲン上の関節障害、成長速度、日常生活の改善が認められる。MTX 投与は小児の忍容性が高く、投与が低用量であるため、がん治療に用いるときと比べ副作用は軽微であり、質的にも異なっている。8 つの文献から 288 例の JIA 患児に投与された際の副作用を調べた結果、胃腸障害 13%、口内炎 3%、肝酵素異常 15%、頭痛 1-2% が認められ、白血球減少症、間質性肺炎、発疹、脱毛については 1% 未満であった。成人 RA に MTX を投与する際に認められる肝毒性については小児においても注意が必要である。しかしながら、長期の MTX 投与を受けている JIA 患児に対して行われた 46 例の肝生検の結果、95% には異常は認められず、5% に軽度の線維形成が認められたが、いずれも軽微な肝障害であった。成人で初回の EB ウイルス感染後にリンパ増殖性障害が認められる例が報告されている。MTX 療法は慢性炎症を有意に改善し、毒性は低く高い忍容性のため長期に改善を維持できることから、小児のリウマチ治療の基礎的薬物の一つとして確立されている、と記されている。

2) Kelley's Textbook of Rheumatology 第 7 版 (2005 年) の 15 節 96 章には、小児の代表的な膠原病の発症率は JIA (7,368 例/65.2%)、全身性エリテマトーデス (1,214 例/10.7%)、若年性皮膚筋炎 (658 例/5.8%)、全身性強皮症 (90 例/0.8%)、限局性強皮症 (340 例/3.0%)、結節性多発性動脈炎 (42 例/0.4%)、川崎病 (259 例/2.3%)、Henoch-Schonlein 紫斑病 (838 例/7.4%)、他の血管炎 (491 例/4.3%) である。JIA 患児の保存的管理は、疾患の臨床症状の制御と変形の予防である。大部分の小児の治療は長期に継続されるため、家族と患児が治療を受け入れなければならない、医師によって相当の安全性が保障されなければならない。

治療は、最初に使用した NSAID であまり効果が得られない場合には、他の作用機序のリウマチ治療を行わなければならない。MTX については現在 NSAID に反応が良くない小児に対して最も用いられている薬剤である。この薬剤の特徴は比較的低用量の経口投与で効果が得られ、明らかな発癌性や不妊症が生じない事である。副作用としては骨髄抑制、消化管潰瘍、下痢、頭痛、急性間質性肺炎、脱毛、皮膚炎及び肝硬変を含む肝線維症がある。MTX 治療の際に栄養失調、ウイルス性肝炎、真性糖尿病、肥満、喫煙又はアルコール摂取等のリスク (副作用の頻度を増加させたり、重篤な副作用を誘発するおそれがある) は、回避しなければならない。一部の NSAID は MTX の排泄に影響する可能性があるため、MTX 投与中は投与量を一定に保たねばならない。MTX 投与中は葉酸 ($1\text{mg}/\text{日}$) を総合ビタミン剤とともに投与する。投与開始前には血液検査、尿検

査、腎機能及び肝機能検査、血清アルブミン濃度測定及び胸部X線撮影を行う。MTXの服用は1週間に1回水で服用する。小児の場合、適正な量を投与するために注射剤(25mg/mL)を経口投与することもある。初回の最少投与量は週に10mg/m²(0.35-0.45mg/kg)である。投与中には4-8週ごとに血液検査と肝機能検査を行う。MTX治療は寛解が得られた後も少なくとも1年間は続けなければならない。漸減する場合には2週間ごとの投与も可能である。早期の服薬中止は関節炎が悪化し、再投与により必ずしも満足な効果が得られない場合もある、と記されている。

3) Current Pediatric Diagnosis & Treatment 第17版(2005年)の26章には、JIAの治療目的は機能回復、疼痛緩和、運動の維持である。近年、第一選択薬であるサリチル酸製剤に変わって他のNSAIDが用いられている。アスピリンや他のNSAIDにあまり反応しないJIA患者にはMTXが二番目に選択される薬剤となる。効果は通常3-4週以内に得られる。5-10mg/m²/週の1回投与ではほとんど副作用を認めない。口内炎は通常継続投与している間に消失する。吐気は分割投与することにより予防可能である。線維化を含む肝障害が報告されている。血液検査と肝機能検査は2週間毎に行う。肝酵素異常が繰り返す生じ、値が上昇する場合には肝生検を考慮する必要がある、と記されている。

4) 小児科学 第3版(白木和夫、前川喜平 監修 in press)の12章 膠原病・自己免疫疾患「若年性関節リウマチ」には

①従来からの治療:臨床所見、関節所見、検査所見から診断が確定するまで1-2週間は要する。この間、NSAIDs(ナイキサン、フルピプロフェン、イブプロフェン)を用いる。鎮痛効果は得られることが多く、一部の例では関節炎そのものも鎮静化する。しかし多くの例ではCRPや赤沈値など炎症マーカーの鎮静化はできない。炎症マーカーが陽性である例は、鎮痛に成功しても炎症が持続していると考えべきであり、次のステップに移る。NSAIDsの効果がある例ではそのまま維持する。RF陽性型、抗核抗体陽性型及び血清因子陰性型のうち多関節型の症例は、できるだけ早くMTX少量パルス療法を開始する。小児では腎からのMTX排泄が早いなど特有の薬物動態をとることから、欧米ではJIA治療として10-15mg/m²/週を空腹時1回で投与する方法が採用されている。しかしわが国では初期投与量は乳児-幼児期前半で2mg/週、幼児期後半で2-4mg/週、学童-生徒で4-8mg/週が一般的である。MTXは関節型JIAの中核的治療法であるが、米国ではさらにヒドロキシクロロキンを、英国ではスルファサラジンを併用し、遅効性薬剤であるMTXの作用を補完する。当初スタートしたNSAIDの効果が不十分であると判断された場合にも、MTX少量パルス療法へ変更する。MTXの効果発現までには少なくとも8週間程度の期間が必要である。この期間を過ぎて効果が不十分と考えられた例では、スルファサラジンを併用する。主要施設へのアンケート調査によると、約73%の例がMTX併用療法により寛解に入る。MTXの継続使用は1-3年が46%、3年以上が32%に及んでおり、約80%が長期使用に充分対応できている。このことはMTXの安全性と有効性を示している。また、即効性を期待して治療の初めからPSL 5-10mg/日を加える方法も行われている(MAP療法)。この方法では効果の発現は2-4週間と比較的早い。MTX効果が認められる時期(4-8週間)になれば、PSLは漸減し維持量(3-5mg/日)とする。PSLによる成長障害や骨粗鬆症などの副作用の心配は少なく、かえって炎症を十分に抑制するため骨・軟骨破壊は少ない。

②生物学的製剤導入による治療:小児期の慢性関節炎は、前述のように第一段階ではNSAIDsを、第二段階でMTX少量パルス療法及びNSAIDsやPSLとの併用療法を用いることにより、少なくとも70-75%の患児が寛解に入る時代になった。しかし依然として25-30%の患児は第三段階の治療を必要としており、これらの不応例が生物学的製剤の適応となるであろう。今後期待される治療としては、すでに市販されたインフリキシ

マブ (抗TNF α 単クローン抗体)、現在小児の治療が進行しているエタネルセプト (TNF α レセプター)及びトシリズマブなどが、小児についても導入される予定である。インフリキシマブは製剤の約25%がマウス蛋白に由来し、このため小児ではアナフィラキシーが憂慮される。成人でのアナフィラキシーは稀であるとされており、今後の検討が必要である。エタネルセプト (週2回の自己注射) は、MTX少量パルス療法不応の関節型症例について現在治療が進行中であるが、少なくとも80%以上の例で著効をみている。現時点ではもっとも有望な薬剤である。以上より、関節型JIAは全体の約95%は治療可能な疾患になったといえる、と記されている (森)。

5) 標準小児科学 (森川昭廣、内田聖 編集 2001年) では、JIAの薬物療法では、少関節型にはアスピリンや他の非ステロイド系抗炎症薬を投与する。多関節型や全身型には、MTX内服を追加する必要があることが多い、と記載されている。

(5) 学会又は組織機構の診療ガイドラインへの記載状況

JIA (JRA) に MTX を使用する治療ガイドラインについては、2007年8月、日本小児リウマチ学会より「若年性特発性関節炎 初期診療の手引き (2007年)」が公表されているが、現在本検討会議と並行して、メトトレキサートの適正使用に必要な事項をさらに詳しくまとめた改訂版の検討が進められているところである。

また、海外のガイドラインでは、NICEがJIA治療におけるEtanercept使用のガイドラインを出しており、この中でMTX治療の位置付けについて以下のように述べている。

JIAの治療にはNSAIDsやDMARDsが使用される。DMARDsとして使用される薬剤は主にMTXである。MTXは多関節型のJIAに対して約85%の効果が期待できるのでまず最初に使用される薬剤であり、少なくとも3か月間MTXを20mg/m²/週 (明らかな副作用が認められない最大量) で治療を行っても効果が得られない場合に生物学的製剤であるEtanerceptを使用する。

4. 国内での使用実態

2000年に行われた小児リウマチ専門8施設へのアンケート調査 (対象症例70例 (男:女=19:51)、発症年齢 平均6.9歳、罹病期間 平均8.2年、MTX治療開始年齢 平均13.2歳) では、約73%の例がMTX併用療法により寛解に入ることが確認された。しかもMTXの継続使用は1~3年が25%、3年以上が61%に及んでおり、約80%が長期使用に充分対応できていた (第44回日本リウマチ学会抄録)。

また、本報告書作成のために行ったJIA68例の使用実態調査 (男:女=9:59) の結果では、MTXの体表面積当たりの1週間投与量は最低3.12 mg/m²、最高17.26 mg/m²、中央値7.19 mg/m²、平均8.73 \pm 3.72 mg/m²、絶対量では最低2mg/週、最高20mg/週、中央値7.5mg/週、平均8.37 \pm 3.70mg/週で、本邦成人の最大規定量の8mg/週を超えた量を使用している症例は26/68例 (38.2%) も認められた。MTXの投与期間は最短3か月、最長20年7か月、中央値8年、平均5.11 \pm 4.12年で、有害事象は10例 (14.7%) で認められ、嘔気・嘔吐4例、下痢1例、頭痛1例、倦怠感1例、水痘感染の併発1例、関節炎の増悪1例、十二指腸潰瘍1例 (主治医からNSAID増量後症状増悪したことより因果関係が薄いとコメントあり) と十二指腸潰瘍例以外は非重篤であり、いずれも速やかに軽快している。週当たりの投与回数は1回18例、2回50例、平均1.74 \pm 0.44回で3回以上に分割して投与されている症例はなかった。

5. 有効性の総合評価

コクランレビューの評価では、「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、前述したように、国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドライン等における本剤の記載は多く存在しており、多くの報告では奏効率を70~90%としている。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もすでに実証されている。

米国やドイツでは効能・効果が「多関節型若年性特発性関節炎」とされており、教科書的にも「多関節型若年性特発性関節炎」についての有効性についてのみ記載されているものもあるが、全身型や小関節型においても有効であるとの報告もある。また、フランスでは「多関節型」に適応が制限されていないこと、英国においてはMTX製剤に直接の承認は与えられていないが、NICEが出している若年性特発性関節炎治療におけるEtanercept使用のガイドラインの中で、現在最も強力な治療手段である生物学的製剤を使用する前提はMTXによる治療で効果が得られない場合とされており、特に多関節型に対象が限られてはいない。また我が国のガイドラインにも「全身型においても関節炎症状のみが主病態と考えられる場合は投与を行う。」とされていることから、我が国における効能・効果は「関節症状を伴う若年性特発性関節炎」とすることが適当であると判断した。

以上のことから我が国で承認するに足るエビデンスは十分にあると考えられる。

6. 安全性の総合評価

対象とする年齢の小児のPKデータから、経口投与によりCmaxは0.4~1.0 μ M/Lの値が報告されておりMTXの毒性域である0.1 μ M/L以上の濃度となるが、Tmaxは1~2時間で得られ、T1/2は1~2時間であることから速やかに毒性域濃度を脱する。二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、副反応及び症例報告も報告検討されており、安全性のエビデンスも確立されている。MTX投与において注意すべき事として、NASIDと併用する場合には吸収の遅延、Cmax及びAUCの増加等も認められるとの報告があるため慎重に行う必要があるが、この点についてはすでに我が国の添付文書でも注意喚起されている。

JIA治療に対するMTXの副作用についてはNelson Textbook of Pediatrics 第17版(2004年)に以下のように総括されている。MTX投与は小児の忍容性が高く、投与が低用量であるため、がん治療に用いるときと比べ副作用は軽微であり、質的にも異なっている。8つの文献から288名のJIA患児に投与された際の副作用を調べた結果、胃腸障害13%、口内炎3%、肝酵素異常15%、頭痛1~2%が認められ、白血球減少症、間質性肺炎、発疹、脱毛については1%未満であった。成人RAにMTXを投与する際に認められる肝毒性については小児においても注意が必要である。しかしながら、長期のMTX投与を受けているJIA患児に対して行われた46例の肝生検の結果、95%には異常は認められず、5%に軽度の線維形成が認められたが、いずれも軽微な肝障害であった。成人で初回のEBウイルス感染後にリンパ増殖性障害が認められる例が報告されているが、本剤と直接の関係は否定できないかもしれない。

本邦での、リウマトレックスカプセル2mgによる成人RA治療の再審査結果(2006年12月26日付)では、安全性評価対象症例3,839例における副作用発現率は18.62%で、器官別大分類毎の副作用発現率は「肝臓・胆管系障害」5.37%(206例)が最も高く、ついで「消化管障害」4.74%(182例)、「一般的全身障害」2.27%(87例)の順となっており、重篤化が懸念される「呼吸器系障害」は1.48%(57例)、「白血球・網内

系障害」は1.38% (53例)であったとされる。Nelson Textbook of Pediatricsの副作用頻度に比べると、消化器系及び肝機能の頻度が低いが、この調査で投与量が明確な患者の平均MTX投与量は6mg/週以下(分割投与)が97.77% (1,712/1,751)を占めており、体表面積あたりの投与量が小児に比べてはるかに少ないことが起因しているのではないかと推測される。重篤なより懸念される副作用である白血球減少症、間質性肺炎については、この成人RAの国内調査と比べてNelson Textbook of Pediatricsの小児における頻度がむしろ低い結果となっている。

今回行った使用実態調査では、有害事象は10例(14.7%)で認められ、嘔気・嘔吐4例、下痢1例、頭痛1例、倦怠感1例、水痘感染の併発1例、関節炎の増悪1例、十二指腸潰瘍1例(主治医のコメントによるとNSAID増量後に発現し、本剤との因果関係は薄いとコメントあり)と十二指腸潰瘍以外は非重篤であり、いずれも速やかに軽快しており、安全性上に大きな問題はないと判断された。

これら調査結果と、添付文書・文献・教科書等に掲載された副作用について総合的に判断すると、国内外で安全性プロフィールに特記すべき違いは明らかではなく、本邦小児に対して承認を行う上での安全性上の問題はないと判断した。

7. 用法・用量の妥当性

小児については、欧米では3の(1)で述べたとおり、10mg/m²/週を初回投与量とし、20mg/m²/週または30mg/m²/週を最大とすることが一般的である。国内における小児の用法・用量については、4で述べたとおりであって、4mg/m²/週から欧米の一般的な初回量である10mg/m²/週の間で多くの症例が投与されている。また、MTXは用量依存的に効果が現れる薬剤であるが、用量依存的に現れる肝機能障害、粘膜障害や骨髄抑制等の副作用もあること、発育の程度によりMTXの排泄速度に差異が認められることなどから、国内において用量を設定するには、実態を踏まえ、4mg/m²/週～10mg/m²/週と幅をもって示すとともに、適宜増減を設定することが望ましい。

最大量については一義的に量を定めるような要因は明確ではないが、使用実態調査の最大量が17mg/m²/週であること、米国において20mg/m²/週を超えて投与する際の安全性の検討は十分でないこと等が重要な情報である。

また、用法については、海外においては週1回投与が一般的であるが、国内の使用実態調査の結果では、週2回の分割投与が行われている実態があること、小児においては、成人と比べて自己管理が難しいことから、服薬コンプライアンスを向上させることも重要であり、1週あたりの投与回数を検討する必要があること、国内成人RAに対する用法は3回分割投与であることなどから、週1回又は2～3回の分割投与と設定することが適当であると考えられる。

なお、我が国でのMTXの成人RAにおける用法・用量は、1週間単位の投与量を6mgとして12時間毎に3回に分けて服用するのが基本とし、8mgを上限としている。欧米では7.5mg/週から開始し、20mg/週を最大とすることが一般的である。国内においても、リウマトレックスカプセル2mgの成人RA治療の再審査結果では、6mg/週以下の症例が98%と報告されているが、エンブレルの全例調査の中間解析(2007年6月)では併用されたMTXの用量は、8mg/週以上が38.8%、10mg/週以上が5.7%と報告されている。また、日本リウマチ財団の調査(2000年)でも39.8%の医師が8mg/週を超える用量の必要性を訴えている。このような現状を踏まえ、本剤を製造販売している企業は、成人の用法・用量を再検討するとしており、現在の成人の用法・用量と今回の小児の提案は必ずしも整合しないが、今後とも小児を含め新たなデータ等に基づき用法・用量を適

時適切に見直すこととし、現段階においては上記の提案が最も適当であるとする。

また、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が必要であるとする。

8. 国内使用実態調査の必要性

総合的に鑑みて、海外での使用実績及び十分な有効性・安全性のエビデンスも整っており、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完了し本報告書に反映させている。

9. 備考

MTX の JIA 適応追加の流れ

第4回小児薬物療法検討会議（平成19年6月13日開催）

- ・メトトレキサートの報告書について検討開始。

第5回小児薬物療法検討会議（平成20年2月8日開催）

- ・メトトレキサートの報告書について、薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第9項に基づき、同目的での使用に係る承認事項の一部変更を行うべきであるとの結論

薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会（平成20年2月22日開催）

- ・第5回小児薬物療法検討会議で出された当該報告書を事前評価し、メトトレキサートの当該目的での使用に関する承認事項の一部変更に係る根拠として了承。

薬食審査発第0330002号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成20年3月30日付）

- ・「薬事・食品衛生審議会ですべて事前評価を受けたメトトレキサートの小児薬物療法に関する承認申請について」を发出

メトトレキサートの添付文書改訂（平成20年9月24日付）

- ・メトトレキサート製剤の若年性特発性関節炎における効能追加が添付文書に記載されることになり、正式に承認。

「小児歯科領域における適応外使用医薬品の安全性に関する研究」

研究分担者 日本小児歯科学会 高木裕三 東京医科歯科大学大学院

研究要旨

小児の歯科治療では無痛治療が原則であり、臨床では局所麻酔注射が不可欠になっている。一方、低年齢児や障害児の場合には歯科治療時に協力が得られないことが多く、このような場合には鎮静法や全身麻酔法を駆使して歯科治療を行う。しかし、国内で供給されている歯科用局所麻酔剤や催眠鎮静剤、全身麻酔剤は小児の用法・用量や安全性が確立されていない。このように、小児歯科領域では口腔疾患の治療に日常的に使用されている医薬品にも拘わらず、適応外使用を余儀なくされているものが少なくない。

本研究では、小児歯科領域で汎用されている適応外使用医薬品の中から小児薬物療法根拠情報収集事業の候補薬を選定すると共に、その使用実績を調査し、安全性について検討した。

研究協力者

橋本 吉明 東京医科歯科大学大学院助教

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、局所麻酔注射が日常的に行われている。ところが、我国で供給されている歯科用局所麻酔剤の全てが小児での用法・用量や安全性について確立されていない。

一方、低年齢児や障害児の場合には歯科治療時に協力が得られないことが多く、このような場合には鎮静法や全身麻酔法を駆使して歯科治療を行う。

平成 19 年度研究では小児歯科領域で使用実績がある医薬品の中から、歯科の適応となっていないものや添付文書に小児の用法・用量が記載されておらず小児への安全性が確立していない等の注意が記載されているものを抽出したところ、歯科用局所麻酔剤に次いで比較的使用頻度が高く、使用を中止した場合に小児の歯科治療での制約等が発生する医薬品として催眠鎮静剤ミダゾラムと全身麻酔剤プロポフォールが挙げられた。催眠鎮静剤ミダゾラムについては既に小児薬物療法検討会議で適応拡大が検討されているが、我国では小児の全身麻酔下歯科治療のための術前検査時に鎮静

法としてミダゾラム注射薬を経口あるいは直腸注入で投与する方法が用いられており、欧米では歯科治療時の鎮静法として鼻腔内噴霧法により投与する方法が用いられている。したがって、本剤については安全性の確立に加え、製剤改良等にも課題がある。全身麻酔剤であるプロポフォールについては静脈内鎮静法としても使用されているが、小児への適応がなされていない。

そこで、本年度研究ではこれら医薬品を小児薬物療法根拠情報収集事業候補薬とすると共に使用実績を調査し、安全性について検討した。

B. 研究方法

全国 29 歯科大学および大学歯学部附属病院の歯科麻酔科外来または障害者歯科外来を対象に催眠鎮静剤であるミダゾラムと全身麻酔剤であるプロポフォールの使用実績と副作用に関するアンケート調査を実施した。

なお、歯科用局所麻酔剤については、平成 17～18 年度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事業）「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」で全国の小児歯科診療施設を対象に歯科用局所麻酔注射による無痛治療の臨床評価を行っており、その結果

を基に小児薬物療法根拠情報収集事業の候補薬を選定した。

(倫理面への配慮)

各診療施設に配付した調査表に診療科責任者が必要事項を記載したものを評価資料とした。この際、記載者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

全国 29 歯科大学または歯学部附属病院の歯科麻酔科外来または障害者歯科外来で調査に協力が得られた 24 施設において平成 20 年 4 月～9 月に 0～15 歳の小児の歯科治療に使用したミダゾラムとプロポフォールの使用例はそれぞれ総数 271 件と 358 件であり、何れも不快事項は確認されなかった。一方、歯科用局所麻酔剤については、全国 31 の小児歯科診療施設で平成 15 年 10 月～平成 16 年 1 月までの 4 か月間に小児患者に実施した歯科用局所麻酔剤注射による無痛治療を調査した結果、0～15 歳の総件数は 3941 例で、使用した薬剤の 44.7% がキシロカイン、40.2% がオーラ注、7.3% がシタネスト、6.7% がスキャンドネストであり、不快事項は 108 例に認められたが、いずれも軽度のものであった。

以上の事から、小児歯科学領域での小児薬物療法根拠情報収集事業の候補薬としては表 1 の 4 剤を選定した。

E. 結論

大学歯学部附属病院で小児の口腔領域の治療に使用実績がある医薬品の中から、歯科の適応となっていない

いものや添付文書に小児の用法・用量が記載されておらず小児への安全性が確立していない等の注意が記載されているものを抽出したところ、使用頻度が高く、使用を中止した場合に小児の歯科治療での制約等が発生する医薬品として歯科用局所麻酔剤 2 剤と催眠鎮静剤 1 剤、全身麻酔剤 1 剤を選定した。

F. 参考文献

1. 詫間滋、他. 北海道大学歯学部附属病院における過去 5 年間の小児に対する静脈内静脈内鎮静法の検討. 日本歯科麻酔学会雑誌 2003; 31(2): 204-205
2. 梶谷淳、他. 小児口腔外科患者に対する経口ミダゾラム・笑気吸入を組み合わせた精神鎮静法の検討. 日本歯科麻酔学会雑誌 2003; 31(4): 419
3. Gilhrist F. et al. The use of intranasal midazolam in the treatment of paediatric dental patients. Anesthesia 2007; 62(12): 1262-1265
4. Vespasiano M. Et al. Propofol sedation: intensivists' experience with 7304 cases in a children's hospital. Pediatrics 2007; 120(6): e1411-1417

表 1. 2009 年度プライオリティリスト掲載薬剤と要望事項

1. 塩酸リドカイン・エピネフリン：小児での安全性についての記載の削除
2. 塩酸メピバカイン：小児での安全性についての記載の削除
3. ミダゾラム：小児での安全性についての記載の削除
4. プロポフォール：小児での安全性についての記載の削除

「小児麻酔分野における適応外使用医薬品に関する研究」

研究分担者 日本小児麻酔学会 阪井裕一 国立成育医療センター 総合診療部

研究要旨

小児麻酔領域における適応外使用医薬品のプライオリティリストを再検討した。新たに市販され小児麻酔でも普及してきている筋弛緩薬のロクロニウムを追加し、順位を変更した。また使用頻度が高く、麻酔前投薬としての使用が重要視されているミダゾラムについては厚生労働大臣宛の要望書を作成して提出した。

研究協力者

鈴木 康之 国立成育医療センター手術集中
治療部麻酔科

大臣宛に提出した。（資料1）

D. 考案

ミダゾラムは我が国では「麻酔前投薬」、「全身麻酔の導入及び維持」及び「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の効能・効果にて承認されている。現在の添付文書には小児における用法・用量は記載されていないが小児においても幅広く使用されており先進諸国では一般的な使用が普及している。この点から要望事項の順位をあげることにし早期の改訂作業を実現させるべきものと考えた。

E. 結論

小児麻酔分野で使用されている医薬品のうちミダゾラムについて学会からの要望書を厚生労働大臣宛に作成して提出した。

A. 研究目的

小児麻酔領域で必要な薬剤の適応拡大についての要望プライオリティリストから頻度や重要度の高い薬品について検討する。

B. 研究方法

小児麻酔学会薬事委員会において作成したプライオリティリスト掲載医薬品について①小児麻酔領域で使用頻度が高い、②重要度が高い、③実現可能性が高いものについて委員間で検討リストを再構成した。

C. 結果

特に使用頻度が高く、小児麻酔の実際における重要度の高い薬品としては従来のリストからミダゾラム、プロポフォール、レミフェンタニル、デクスメドミジン、ロピバカインが該当する。この他に今年度に発売あるいは普及してきた薬品に筋弛緩薬のロクロニウムが該当することが分かったので追加した。順位についても再調整を行った。（表1）また、ミダゾラムについては人工呼吸中の鎮静薬について小児での薬用量を検討する科学研究¹⁾も行われていることと、企業の理解も得られることが判明した。従って当学会からはミダゾラムの前投薬としての有用性を考慮し用法・用量についての追加記載を求める要望書を作成し厚生労働

F. 参考論文

- (1) 厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）新生児・小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立：特にミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性の評価（H17-小児-004）主任研究者：伊藤裕司

表1 2009年度のリスト

順位	要望医薬品
1.	ミダゾラム
2.	プロポフォール

3. レミフェンタニル
4. ロピバカイン
5. ロクロナウム
6. デクスメデトミジン
7. オンダンセトロン
8. ケタミン
9. フェンタニル (貼付薬)
10. モルヒネ (坐薬)
11. オキシコドン
12. アミオダロン (注射薬)
13. マグネシウム (注射薬)
14. バソプレシン

厚生労働省

厚生労働大臣 舩添 要一 殿

日本小児麻酔学会

理事長 羽鳥 文磨

副理事長 秦 恒彦

要 望 書

「ドルミカム®注射液 10mg」の既承認効能・効果（鎮静）における 小児用法・用量追加について

本学会は、小児の麻酔・周術期管理、集中治療、救急医療の進歩と普及を図り、小児医療に広く貢献することを主な使命としております。

さて、小児患者における医薬品の適応外使用の問題につきましては、以前より問題提起させていただいておりますように、一般に汎用されているにもかかわらず、小児に対する用法・用量が添付文書に記載されていない医薬品が数多くございます。しかし、現実には、小児患者に対する使用が明確でない中でも治療上の有益性を最優先し、適応外使用の問題を抱えたまま、当該医薬品を使用せざるを得ないのが実態であり、医療現場での医師たちばかりでなく、患者本人あるいは家族等へも無用の不安や負担をかけているものであります。

ベンゾジアゼピン系催眠鎮静剤であるドルミカム®（一般名：ミダゾラム）は、我が国では「麻酔前投薬」、「全身麻酔の導入及び維持」及び「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の効能・効果にて承認されており、作用発現が早く作用時間も比較的短いこと、あるいは水溶性注射液で局所刺激が少ないといった特長から広く汎用されております。添付文書には小児における用法・用量は記載されておきませんが、実際の医療現場では小児においても幅広く使用されており、厚生労働科学研究費補助金による小児患者の薬物治療における適応外使用の実態調査でも、多くの使用実態があるにもかかわらず小児患者での承認がない医薬品のひとつとして本剤が取り上げられています。

このような状況下で、アステラス製薬株式会社が本邦における臨床現場からの要望に応えるべく、「ドルミカム®注射液 10mg」の既承認効能・効果に対する小児患者における用法・用量の追加を、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（研第4号、医薬審第104号、平成11年2月1日）の通知に基づき検討中です。

本剤の使用については、米国を始め、先進諸国の添付文書には小児患者における用法・用量が記載され、国際的な学術雑誌や治療マニュアルでも多数紹介されていることに加え、本邦でも長年にわたる多くの使用実態があることから、小児患者における本剤の臨床的有用性は医学薬学上公知と考えられます。

以上より、本学会といたしまして、ドルミカム®が早期に医療現場で小児患者に対して安心して使用できることになるようお取り計らい下さいますよう、本要望書を提出させていただきます。

以上

「小児に対する皮膚科用医薬品に対する研究」

研究分担者 日本小児皮膚科学会 幸田 太 国立成育医療センター 皮膚科

研究要旨

平成 19 年度に調べた皮膚科領域で使用される小児に対する適応のない医薬品の調査結果に基づいて、その使用状況を日本皮膚科学会会員の皮膚科医 743 名に対しアンケート調査を行った。その結果、小児に適応の無い、もしくは用法・用量の記載のない医薬品が小児に対し広く使用されていることが確認できた。使用されている薬品の種類は多岐にわたるものであった。今後このアンケート調査をより深く検討し、小児皮膚科領域で必要な薬品の選定をしていくことが必要である。

共同研究者

佐々木りか子 りか子皮膚科クリニック
高森 健二 順天堂大学浦安病院長

A. 研究目的

平成 19 年度の調査で国立成育医療センター皮膚科において、小児への適応が明確でない医薬品が多く使用されていることが確認された。そして、このことは国立成育医療センターのみにとどまらず、全国で同様の傾向があることが予測された。そこで本年度は皮膚科領域において頻用される医薬品のうち、小児への適応や添付文書に用法・用量の記載の無い医薬品の臨床の現場での使用状況を明らかにすることを目的に調査を行った。

B. 研究方法

平成 19 年度、我々は国立成育医療センターにおいて処方、または治療に利用された医薬品について抽出し、その中から頻繁に使用されている医薬品を選択した。そしてその医薬品の小児への適応を添付文書で確認した。本年度は平成 19 年度に調べた皮膚科で頻用される小児への適応や用法・用量の記載のない医薬品の調査結果をもとに、その使用状況を調べるため日本小児皮膚科学会会員の皮膚科医 743 名に対し郵送によるアンケート調査を行った（内服薬 18 種、外用薬 5 種、

特殊製剤 7 種）。

それぞれの医薬品について

A 使用する

B 使用しない

にそれぞれ分類し「A 使用する」をさらに

1 他に治療法がない

2 A 他に治療法があるが、治療効果が優れている

2 B 他に治療法があるが、効果に優劣は不明

3 その他

に分類した。

「B 使用しない」についても

4 保険診療の問題のため

5 未承認薬のため

6 A 他に治療法があり、治療効果は他の治療法が優れている

6 B 他に治療法があり、効果の優劣は不明

7 症例がない

8 その他

に分類し、アンケートを行った。

また自由回答欄も設けた。

C. 結果

743 名にアンケートを郵送し、236 通の回答を得た（回答率 32%）。結果は表 1 に示す。アンケートに記載したすべての薬剤が使用されており、「使用しない」

が9割を越えたものはボルタレン、ハイドロキノンの2剤だけであった。30%を越える割合で使用されているものはアタラックス P、プレドニゾロン、セファランチン、シナール、ジルテック、ヨクイニン、クラリス、イトリゾール、ラミシール、フロリドゲル、プロスタンディン軟膏、オキサロール軟膏であった。その中でも「他に治療法が無い」の回答が多かったものはプレドニゾロン、セファランチン、ヨクイニン、イトリゾール、ラミシール等であった。「使用しない」回答のうち、その理由としては「症例がない」が最も多い理由であった。自由回答欄には多種多様な回答が認められたが、中でも内服の抗真菌剤、抗アレルギー剤の添付文書への小児の用法・用量の記載を望むとの回答がそれぞれ20通以上認められた。

D. 考案

アンケート結果より、抗アレルギー剤、抗真菌剤、漢方薬、生体内必須物質、抗潰瘍外用剤、ビタミンD3外用剤など多岐に渡る薬剤が小児に対する適応や用法・用量の基準も明確でないまま使用されていることが確認された。その中には小児に投与しても危険が少ないと認識され、使用されている薬剤もあると考えられる。一方、主治医は厳密な意味で適応外になることを承知しながら、他の治療方法がないため不安を感じながらもやむなく処方しているケースも多いことがアンケートより推測された。自由回答欄では抗真菌剤、抗アレルギー剤の適応を望む回答が多数認められた。特に抗真菌剤に関しては「他に治療法が無い」ため使用しているという回答も多く、早急に添付文書への小児の用法・用量記載が必要と考えられ、今後のエビデンスの収集が望まれる。「使用しない」の理由では「症例がない」という回答を多く認めた。その回答者も、今後適応のない、もしくは用法・用量の記載のない医薬品を必要とする疾患患者を診察したとき個人の裁量で薬品使用の選択を迫られることになる。今回のアンケートは臨床の現場からの非常に多くの情報、要望が反映されており、今後さらに深く検討し小児皮膚科領域で必要な薬品の選定をしてゆく必要がある。

E. 結論

小児皮膚科領域で頻用される小児に対し適応、もしくは用量・用法の記載の無い医薬品が、臨床の現場で広く使用されていることが確認された。

小児医薬品アンケート結果

対象 日本小児皮膚科学会会員の皮膚科医師 (236通/734人 : 回収率 32%)

薬剤名	有効成分名	使用する					使用しない					
		1.他に治療法が無い	2.他に治療方法がある		3.その他	4.保険診療の問題のため	5.未承認のため	6.他に治療方法がある		7.症例がない	8.その他	
			A効果優れている	B効果の優劣は不明				A効果は他の治療法が優れている	B効果の優劣は不明			
内服												
ホルムリン	シクロフェナク	1.8	6.6	0	0.9	7.5	15.4	2.6	15.8	37.3	12.3	
ロキソニン	ロキソプロフェン	1.8	8.9	1.8	1.8	8.4	14.7	2.7	16	32.4	11.6	
アタラクシP	ヒドロキシジン	4.6	26.9	7.3	5.9	6.4	9.1	6.4	10.5	21	7.8	
エパレニゴネートカプセル	ニコチンゴイトコフェロール	9	9.4	7.2	3.6	8.1	11.7	2.2	7.2	34.1	7.6	
アプレトニン	アプレトニン	26.3	35.6	3.4	1.7	3	3	2.1	4.2	16.5	4.2	
セファランジン	セファランジン	21.4	8.3	14	2.6	5.2	7	2.6	7	23.1	8.7	
シナル	アスコルビン酸パントテン	12.8	8.8	11.5	4	4.4	5.7	1.3	7	32.2	12.3	
トランサミン	トランスキサム酸	6.7	9.9	8.1	4	5.8	8.5	1.8	6.7	38	10.3	
ジルテック	セチリジン	2.1	25.6	4.2	2.1	8.8	13	2.9	12.6	18.1	10.5	
タリオン	ベンゾヒンメルステジン	1.3	16.1	4.9	2.7	8.5	15.2	4	13.9	20.6	12.6	
ヨクイン	ヨクインエキス	39	22.1	17.3	3.9	0.9	3	0.9	2.6	4.8	5.6	
クリリス	クリリスマイシン	2.7	32.6	9	3.6	6.8	6.8	3.2	7.2	17.2	10.9	
イトリゾール	イトリゾール	17.9	17	3.4	0.9	9.8	9.4	2.6	4.7	24.3	10.2	
ラミシル	塩酸テルビナフィン	18.2	12.1	2.6	0.4	7.8	10	1.3	5.2	26.8	11.2	
レチゾール	DOS	8.7	3.5	0.4	0.9	5.7	12.3	1.3	4.4	46.9	15.8	
ヨクヒカリウム	ヨクヒカリウム	9.7	6.2	2.2	0	4.8	10.1	1.3	6.2	47.1	12.3	
オドートゲル経口用	ミコナゾールゲル	12.7	16.6	1.7	0.9	6.1	7.9	2.2	3.9	35.4	12.7	
硫酸亜鉛	亜鉛	12.8	6.6	1.3	1.3	5.3	6.6	1.8	4.8	47.6	11.9	
外用												
プロクティン軟膏	アルロスタジアルプロクティン	5.7	24	4.4	0.4	6.1	6.6	1.3	2.6	38.4	10.5	
ボンアルマイ軟膏	タカシトール	4	9.8	3.1	0.4	8.4	10.7	3.6	7.6	40.4	12	
トホネックス軟膏	カルボトリオール	5.8	12.9	2.7	0.4	6.7	10.3	2.2	7.6	39.3	12.1	
オキゾール軟膏	マキザルシトール	11.3	25.8	4.5	2.3	5.9	9	1.8	4	27.6	7.7	
5-FU軟膏	フルオロウラシル	4.8	6.1	0.9	0.4	11	10.5	0.9	3.9	50.4	11	
特殊製剤												
ハイトロン	ハイトロン	3	3.4	0.9	0.4	8.7	13.9	0.9	2.6	49.6	16.5	
モノクローリン酸	モノクローリン酸	7	9.4	5.3	0.4	6.6	11.1	0.8	2.9	42.6	13.9	
グリコール酸	グリコール酸	2.2	3.5	0.9	0	7	12.8	0.9	4.4	50.2	18.1	
SADBE	squaric acid dibutylester	12.6	5.2	3.9	0.9	6.5	10.4	1.7	3.9	38.3	16.5	
DPCP	diphenylcyclopropanone	6.2	2.6	0.9	0.4	6.6	10.6	1.8	4	45.4	21.6	
ステリハイド	グルタラール	13	9.1	4.8	1.7	5.6	10.4	1.3	5.2	32	16.9	
γ-BHC	γ-benzene hexachloride	15.6	5.6	0.9	1.8	5.8	1.4	2.7	6.3	27.7	16.5	

数字はパーセント

考察

- 1) アンケートの回答率は734人中236通、32%だった。
- 2) 抗アレルギー剤、抗真菌剤、抗潰瘍外用薬、ビタミンD3外用薬、漢方薬など多岐にわたる薬剤が小児に対し使用されている現状が確認された。
- 3) 自由記述回答では特に抗真菌剤への適応、用法・用量の記述を望む回答が多数見られた。
- 4) 「他に治療法が無い」の回答も多く、早急な対応が必要だと考えられた。

「小児外科領域における使用医薬品・使用機器における問題点」

研究分担者 日本小児外科学会 吉田英生 千葉大学医学部附属病院小児科

研究要旨

日本小児外科学会保険診療委員会において医薬品・医療機器の調査を行い、非イオン性水溶性ヨード造影剤の消化管・気管支造影への適応拡大、ならびに在宅医療に伴う周辺機器・備品の算定が早急に解決されるべきものとしてあげられた。

A. 研究目的

小児外科領域で使用している医薬品・医療機器について、コンパッショネートユースの使用、適応外医薬品の使用、病院負担の多いディスプレイ製品や医療機器について検討を行う。

B. 研究方法

日本小児外科学会保険診療委員会において調査を行う。

C. 結果

- 1) コンパッショネートユース医薬品について
13-シス-レチノイン酸： 神経芽腫（維持療法）
- 2) ガイドラインとそこに記載のある適応外使用薬品
① 先天性横隔膜ヘルニア NO（一酸化窒素）
② 小児潰瘍性大腸炎 シクロスポリン
- 3) 小児薬物療法根拠情報収集事業候補薬
① 非イオン性水溶性ヨード造影剤： 嚥下機能検査、胃食道逆流症検査、気管支造影検査等
② インフリキシマブ： 小児クローン病
③ シクロスポリン： 小児潰瘍性大腸炎
④ サンドスタチン： 乳び胸
⑤ 在宅経腸栄養における低残渣経腸栄養剤：保険適応は成分栄養剤のみ
- 4) 未承認検討委員会への対応が望まれる小児医薬品
13-シス-レチノイン酸
- 5) 日本医師会治験センターの医師主導型治験への候補医薬品
候補なし

6) 保険制度との関係で費用がかさみ困っているディスプレイ製品や医療機器

- ① 在宅人工呼吸・在宅酸素に伴う周辺機器・備品
呼吸器、吸引チューブ、精製水、洗浄用アルコールなど
パルスオキシメーター使用料
- ② 在宅中心静脈栄養、在宅経腸栄養に伴う備品

D. 考案

先天性横隔膜ヘルニア、小児潰瘍性大腸炎は、治療法の変遷に対応が追いついていない。承認されている薬剤だけでは選択肢が少なく、十分かつ必要な治療が行えない。非イオン性水溶性造影剤は、尿路・血管様造影剤としての適応しかなく、特に新生児や乳児の上記検査の安全性、ならびに気管支造影には必須であり、適応の拡大が望まれる。多くの施設から、在宅医療に伴う周辺機器・備品の病院負担の問題が指摘された。いわゆる病院の持ち出しが多く、在宅医療の普及を妨げている。成長発達途上にある小児において特別な治療を必要としない場合、呼吸管理や栄養管理のためだけに長期入院を強いられるなら患児のQOLを下げてしまう。在宅医療の問題点に関しては、日本外来小児科学会等でも取り上げられている。診療報酬改定に向け、内保連、外保連双方から要望書を提出することが望ましい。

E. 結論

小児薬物療法においては、薬事法に基づく情報より

医療現場における使用実態が先行している。小児薬物療法をより有効で安全なものとするためには、各小児関連学会がまとまって情報を共有し、使用実態、エビデンス評価を行い、制度改善を要求していくことが重要である。内保連内での小児科、外保連内での小児外科の立場は弱く、また厚労省における小児に対する優先順位も低い。したがって、小児医療に光を当てるためには、内科系学会社会保険連合、外科系学会社会保険連合と並んで小児系学会社会保険連合（小保連）の創設がぜひとも必要であると思われる。

F. 研究発表

吉田英生：シンポジウム「小児外科を取り巻く環境—小児外科医療の未来像を探る」

平成20年5月30日 第45回日本小児外科学会学術集会 つくば