

「外来小児診療における解熱鎮痛薬、静注用抗菌薬の使用と薬物療法のニーズに関する調査研究」

研究分担者 日本外来小児科学会薬事委員会 関口 進一郎

研究要旨

平成 19 年 9 月にアセトアミノフェンを有効成分とする医薬品の小児への効能と用量の追加が厚生労働省により承認され、これに基づいてアセトアミノフェン製剤添付文書の改訂が行われ、同年 12 月以降、小児科関連の雑誌に情報提供の広告が掲載された。日本外来小児科学会では平成 20 年冬に会員医師 1,949 人を対象に、外来診療におけるアセトアミノフェン、静注用抗菌薬の使用状況、小児の外来診療における薬物療法等のニーズについて質問紙調査を行った。わが国の小児診療において、解熱鎮痛薬としてアセトアミノフェンが第一選択薬として広く用いられていた。添付文書の改訂は、臨床現場における用法・用量を変えるほどの影響をいまだ及ぼしているとはいえなかった。小児外来診療において、静注用抗菌薬の使用は一部の医療機関にとどまっていた。プライマリ・ケア領域を専門とする本学会において、今後検討すべき薬剤は、いわゆる「かぜ症候群」の際に対症療法的に処方される薬剤群と考えられる。

共同研究者

研究協力者

伊藤 雄平	久留米大学医療センター	小児科
田原 卓浩	たはらクリニック	
橋本剛太郎	はしもと小児科クリニック	
藤田 位	藤田小児科医院	
横田 俊平	横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学	

日本外来小児科学会は平成 17 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総合研究事業「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」（主任研究者松田一郎先生）の分担研究において、解熱・鎮痛薬アセトアミノフェンの用法・用量の適正化を報告した。アセトアミノフェンは平成 18 年 3 月、厚生労働省の第 1 回小児薬物療法検討会議において検討候補薬の 1 つに選ばれ、「アセトアミノフェンの小児科領域における解熱及び鎮痛」に関する根拠情報の収集と報告書の作成が始められた。平成 18 年 12 月 12 日の第 3 回小児薬

物療法検討会議において、報告書は承認された。報告書の要点は以下の 4 点である。

- 1) アセトアミノフェンの効能・効果を「小児科領域における解熱及び鎮痛」とする。
- 2) 用法・用量は「通常、乳児、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして体重 1 kg あたり 1 回 10～15mg を使用する。ただし成人の用量を超えないこと。使用間隔は 4～6 時間以上とし、1 日総量として 60 mg/kg を限度とする」とする。内服、坐剤とも同じ用量、使用間隔でよい。
- 3) 国内では、低出生体重児、新生児及び 3 か月未満の乳児に対するアセトアミノフェン使用の報告がなく、この年齢層では安全性が確立していない。
- 4) アセトアミノフェン過量投与時の解毒（肝障害の軽減等）には、アセチルシステインが有効であることを添付文書情報に記載すべきである。

平成 19 年 4 月にアセトアミノフェン製剤を製造販売する会社 21 社は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に医薬品製造承認事項一部変更申請書を提出した。厚生労働省は同年 9 月 28 日、アセトアミノフェンを有効成分とする医薬品（21 社、56 品目）の小児への効能

と用量の追加を承認した。各製品の添付文書が改訂され、同年12月以降小児科関連の雑誌には、21社共同の情報提供として『アセトアミノフェン製剤を小児科領域の解熱及び鎮痛にご使用いただくにあたって』と題する広告が掲載されることになっている。

A. 研究目的

小児に対する解熱鎮痛薬の使用実態、静注用抗菌薬の使用状況、外来診療における小児薬物療法に関するニーズについて調査する。

B. 研究方法

日本外来小児科学会の会員の医師1,949名を対象に、平成20年冬に質問紙を送付し、FAXで回答を求めた。質問項目は、小児に対する解熱鎮痛薬の投与の有無、薬剤の選択、薬剤の用法・用量、外来診療における静注抗菌薬の使用の有無、薬剤の選択についてである。また、小児用医薬品の添付文書上適応がない、あるいは「小児に対する投与の安全性は確立していない」と記載されているため、外来診療において薬物療法を行いにくいケースの有無について質問した。この質問紙調査は、日本外来小児科学会調査検討委員会、役員会での承認を得て行われた。

C. 結果

平成20年10月の時点で日本外来小児科学会の会員だった医師1,949人に質問紙を送付し、回答が得られたのは709件であった(回収率36%)。

- 1) 回答者のうち小児患者に対して解熱鎮痛薬を処方すると答えた医師が92%であった。
- 2) 解熱鎮痛薬を処方すると答えた医師のほとんど(90%)がアセトアミノフェンを第一選択薬としていた。
- 3) アセトアミノフェンを再投与する場合の投与間隔は8時間以上とするものが40%、6時間以上とするものが25%、6~8時間以上とするものが20%であった。
- 4) アセトアミノフェンを用いる場合の1回用量については、体重1kgあたり10mgとするものが80%を占めていた。体重1kgあたり15mgとするものは8%であった。
- 5) 外来診療における抗菌薬の静注療法を行うと回答

した医師は、回答者全体の5%であった。

6) 抗菌薬の静注療法で選択される薬剤では、セフトリアキソン、セフォタキシム、アンピシリン/スルバクタムが用いられていた。

7) 外来診療において用いられる医薬品のうち、コンパッションネートユースに相当するもの

医薬品名	商品名	対象疾病
メラトニン		睡眠障害
ジアゾキサイド	プログリセム TM	高インスリン血症による低血糖
13-シス-レチノイン酸(イソトレチノイン)	アキュテイン TM	重症の尋常性ざ瘡

8) 外来診療において用いられる医薬品のうち、適応外使用に相当するもの

医薬品名	適応疾病等
オセルタミビル	適応年齢の拡大(乳児のインフルエンザウイルス感染症)
アシクロビル	年齢、剤形を問わず、水痘帯状疱疹ウイルス感染症、単純ヘルペスウイルス感染症に
パモ酸ヒドロキシジン	小児の蕁麻疹・皮膚疾患に伴う掻痒
第二世代抗ヒスタミン薬	1) 適応年齢の拡大(乳幼児) 2) 上気道感染症も適応症に
ロイコトリエン受容体拮抗薬	1) 適応年齢の拡大(乳児) 2) 喘鳴をとともなう気管支炎を適応症に 3) 剤形を問わず、アレルギー性鼻炎を適応症に
ブデソニド吸入用懸濁液	適応年齢の拡大(年長児、障害のある児で他の剤形での吸入が困難なケースがある)
高脂血症治療薬	小児の高脂血症の適応拡大
アルファグルコシダーゼ阻害薬	小児のⅡ型糖尿病への適応拡大
降圧薬	小児の高血圧への適応拡大
五苓散	剤形追加(坐剤)を希望
ミダゾラム	痙攣重積を適応症に

プロポフォール	小児の集中治療における人呼吸中の鎮静
プロプラノロール	片頭痛の予防
トリプタン製剤	小児の片頭痛への適応拡大
セフトリアキソン	細菌性腸炎を適応症に
アジスロマイシン	百日咳を適応症に
レボフロキサシン, ST 合剤	小児への適応を拡大
向精神薬	小児への適応拡大
ポリカルボフィラルカルシウム	小児の過敏性腸症候群に
塩酸プロピペリン, イミダフェナシン	小児の遺尿症を適応症に
リバビリן	小児 C 型慢性肝炎に
ウリナスタチン	川崎病を適応症に
ビスフォスフォネート製剤	骨形成不全症に
外用薬	点眼薬, 点鼻薬, 抗真菌薬外用剤などで小児適応を

D. 考案

小児に対する解熱鎮痛薬としては、アセトアミノフェンが第一選択薬として用いられていることが確認された。アセトアミノフェン製剤の添付文書は平成 19 年冬に改訂され、小児に対する効能・効果、用法・用量が追加されたが、回答されたアセトアミノフェンの用法、用量は従来、経験的に使用されてきた 1 回体重 1kg あたり 10mg を、6~8 時間あけて投与するというものが多く、添付文書の改訂が広く認知されていない可能性がうかがわれた。また、改訂後の添付文書上は、アセトアミノフェンの薬物動態等を考慮して、1 回用量を体重 1 kg あたり 10~15mg、投与間隔については 4~6 時間以上あけること、としているが、用法・用量の改訂が、臨床現場の医師の処方行動にはあまり影響を及ぼしていないようであった。アセトアミノフェンがごく一般的に使用される薬剤であるがゆえに、臨床

の現場では添付文書情報を確認して処方するという行動がとられないのかもしれない。解熱鎮痛薬は、対症療法として頓服で使用される薬剤であるために、そもそも最大効果を狙った用法・用量が選択されていない可能性もある。今後は、小児の解熱・鎮痛時の薬物療法について、わが国の教科書や総説に新たな添付文書情報をもとにした用法・用量が記載されることになるであろう。アセトアミノフェンの用法・用量が実際に変化していくのには年単位の時間がかかるものと推測される。

外来診療における抗菌薬静注療法は、現状では小児に対してさほど広く行われていなかった。抗菌薬としては、βラクタム系のものが選択されることが多かった。

本学会会員に対する調査で挙げられた、コンパッションネートユースや適応外使用の医薬品は、多彩なサブスペシャルティ領域に属するものが大多数を占めた。本学会の会員の多くがプライマリ・ケア診療に携わっていることから、特定のサブスペシャルティ領域に限定されない、幅広い医薬品が挙げられたものと推測される。これら多くの医薬品は各サブスペシャルティ専門学会から要望の挙げられているものと共通している。プライマリ・ケア領域で用いられる薬剤は、疾患特異的治療に関連するもののほか、症状に合わせて対症療法的に用いられるものが多い。解熱鎮痛薬のほか、制吐薬、整腸薬、止痢薬、抗ヒスタミン薬、鎮咳去痰薬などがそうである。これらの薬剤はごく一般的に用いられているが、その有効性や安全性は十分に検討されていないものが多い。プライマリ・ケア領域の診療を中心とする本学会において、今後調査すべき対象は、対症療法的に用いられる薬剤や、市販の小児用かぜ薬であろうと認識している。

E. 結論

わが国の小児診療において、解熱鎮痛薬としてアセトアミノフェンが第一選択薬として広く用いられていた。添付文書の改訂は、臨床現場における用法・用量を変えるほどの影響をいまだ及ぼしているとはいえなかった。プライマリ・ケア領域を専門とする本学会において、今後検討すべき薬剤は、いわゆる「かぜ症候

群」の際に対症療法的に処方される薬剤群と考えられる。

F. 参考論文

- ・日本外来小児科学会薬事委員会：厚生労働科学研究費補助金「医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 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」平成17年度分担研究報告書，2006.
- ・関口進一郎：アセトアミノフェンの「小児科領域における解熱及び鎮痛」報告書。厚生労働省第3回小児薬物療法検討会議（2006年12月12日）
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/12/dl/s1212-7g.pdf>
- ・日本外来小児科学会薬事委員会：厚生労働科学研究費補助金「医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 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」平成18年度分担研究報告書，2007.

G. 研究発表

該当なし

「新型インフルエンザウイルス感染症に対する漢方治療の可能性について」

研究分担者 日本小児東洋医学会 宮川 三平 聖徳大学児童学部児童学科 教授

研究要旨

今回の日本小児東洋医学会会員を対象とした新型インフルエンザ（H1N1）に対する漢方治療に関するアンケート調査の結果約60%に従来の抗インフルエンザ薬と同等以上の効果を認めることが明らかとなった。今後、漢方治療が新型インフルエンザの治療として妥当であるかを明らかにするためには、多施設におけるランダム化比較試験の実施が必要であると思われる。

共同研究者

田代 眞一 昭和薬科大学

研究協力者

岩間 正夫 三菱名古屋病院

A. 研究目的

2009年～2010年にかけて日本を含めて世界中で大流行した新型インフルエンザ（H1N1）に対する漢方治療の可能性について検討した。

B. 研究方法

日本小児東洋医学会会員を対象として、2009年～2010年にかけて日本を含めて世界中で大流行した新型インフルエンザ（H1N1）に対する漢方治療に関するアンケート調査を実施した。

また日本小児東洋医学会・薬事委員会を中心に新型インフルエンザ（H1N1）に対する漢方治療の妥当性について、基礎と臨床の観点より検討した。

C. 結果

日本小児東洋医学会会員を対象とした新型インフルエンザ（H1N1）に対する漢方治療に関するアンケート調査の結果以下のことが明らかとなった。まず2009年～2010年にかけて日本を含めて世界中で大流行した新型インフルエンザ（H1N1）に対して漢方治療を行ったが118名（68%）であり、行わなかつ

たが56名（32%）であった。新型インフルエンザに対して漢方治療を行った118名中102名（86%）が麻黄湯を処方した。118名中15名が麻黄湯以外の処方をした。1名は処方不明であった。臨床効果は、麻黄湯処方群102名中抗インフルエンザ薬と同等以上の効果がありと回答したのが、59名（58%）であった。一方麻黄湯以外の処方群15名中抗インフルエンザ薬と同等以上の効果がありと回答したのが、9名（60%）であった。

D. 考案

今回の日本小児東洋医学会会員を対象とした新型インフルエンザ（H1N1）に対する漢方治療に関するアンケート調査の結果約60%に従来の抗インフルエンザ薬と同等以上の効果を認めることが明らかとなった。このことは、新型インフルエンザ（H1N1）に対する漢方治療は、可能性として考慮されるべきと考えられるが、処方選択について今後十分にウイルス感染症の専門家も含めて検討する必要があると思われる。

E. 結論

日本小児東洋医学会会員を対象とした新型インフルエンザ（H1N1）に対する漢方治療に関するアンケート調査の結果、麻黄湯処方群102名中抗インフルエンザ薬と同等以上の効果がありが、59名（58%）であった。一方麻黄湯以外の処方群15名中抗インフ

ルエンザ薬と同等以上の効果がありと回答したのが、
9名（60%）であった。

F. 参考論文

なし

G. 研究発表

2010年11月日本小児東洋医学会学術集会にて発表予定。

「わが国小児科医の小児期スポーツとドーピングに関する認識について」

研究分担者 日本小児運動スポーツ研究会 村田 光範 和洋女子大学客員研究員

研究要旨

小児期のスポーツ活動とドーピングに関する知識の普及、大学生などの若者を中心とした薬物乱用防止に対する小児科医の対応を検討するために、臨床研修病院の医師を対象に「高校生を中心としたスポーツ活動とドーピングに関するアンケート調査」を実施した。その結果、小児科医を中心として現場の医師が小児期のスポーツ活動やドーピングに関して情報が広く周知されていないことが明らかとなった。また、関心の高低については個人差があり、意見も両極化している。最近の小、中、高校生にみられる体力低下防止策、及び若者の薬物乱用の防止策については、運動習慣をつける教育や運動環境の整備、運動の必要性についての啓蒙活動等多くの意見があった。今後は、ドーピング検査をはじめとする問題に対し、社会全体で取り組む必要があり、健康教育を充実させることが重要である。ジュニアスポーツにおけるサプリメント摂取やアンチ・ドーピング活動に関して、小児科医は健康小児と薬物服用という観点から具体的な活動を展開すると同時に、各方面に積極的に情報提供をしなければならないことが分かった。

研究協力者

橋本令子 和洋女子大学 生活科学系

A. 研究目的

これまでの研究成果として、スポーツ活動をしている小児において、サプリメント摂取者の多いことがわかっている。その一方で、ドーピングに対する意識は低い傾向が見られている。今後、ジュニアスポーツ界においてもドーピング検査が導入される可能性を念頭におき、小児科医もドーピングに関する知識を十分にもって対応しなければならない。そこで、小児期のスポーツ活動とドーピングに関する知識の普及、大学生などの若者を中心とした薬物乱用防止に対する小児科医の対応を検討するために、厚生労働省臨床研修指定病院の先生方を中心にアンケート調査を実施した。

B. 研究方法

臨床研修病院ガイドブック 2009 年版に掲載されている全国臨床研修病院 849 施設の小児科部長宛に

アンケートを送付した。

回答者は 416 施設（回収率 49.0%）の医師（男性 363 名（87.3%）、女性 53 名（12.7%））であった。なお、内訳は、小児科医 411 名の他、外科医 3 名、整形外科医 1 名、無回答 1 名であった。

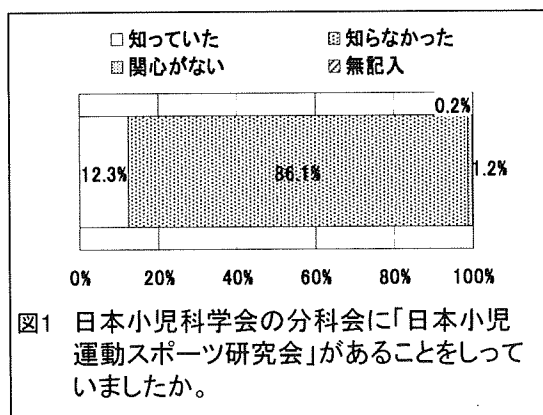
「高校生を中心としたスポーツ活動とドーピングに関するアンケート調査」の内容は、基本項目（性別、専攻臨床科目）、回答者の運動習慣（種目、頻度）、日本小児運動スポーツ研究会、スポーツに関わる専門医制度、アンチ・ドーピング活動、国民体育大会、甲子園野球大会、薬物乱用防止に関する項目とした。（倫理面への配慮）

アンケートの趣旨を説明し、アンケートの回答（返送）をもって、同意を得たものとして処理した。

C. 研究結果

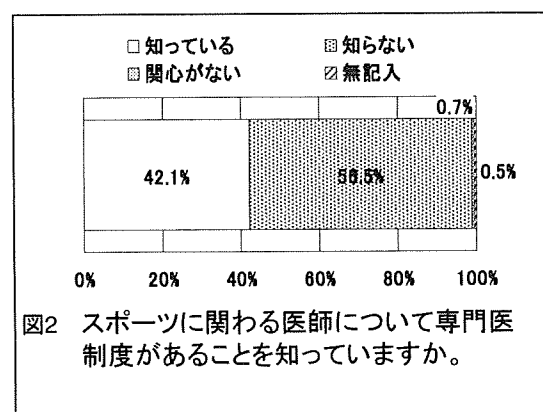
1. 日本小児運動スポーツ研究会について

本分科会を知っている者は 12.3%と低く、86.1%の者が知らないと回答した（図 1）。



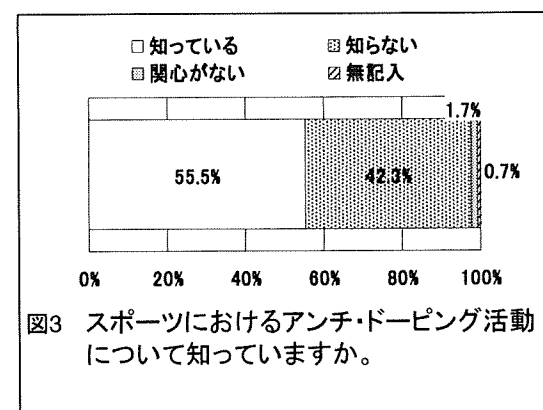
2. 専門医制度について

スポーツに関わる医師について専門医制度があることを知っている者は42.1%と半数を下回り、56.5%の者が知らないと回答した(図2)。



3. アンチ・ドーピング活動について

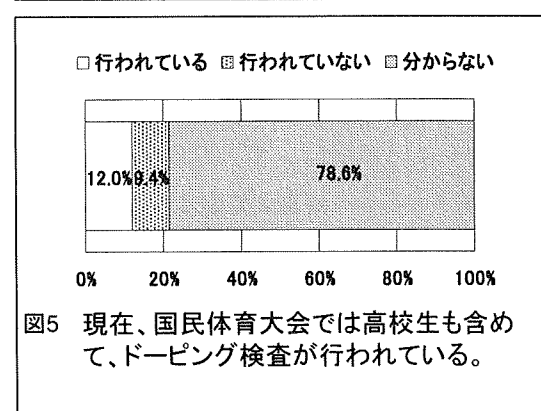
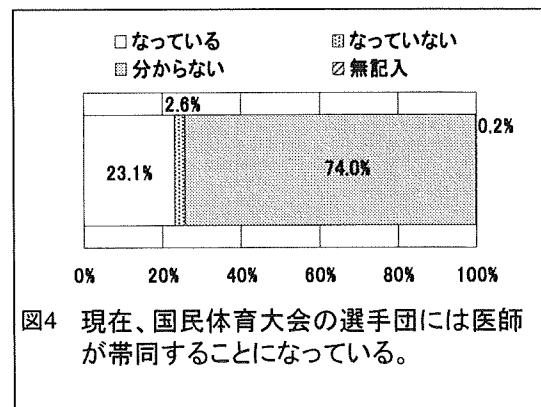
スポーツにおけるアンチ・ドーピング活動を知っている者は55.5%と半数を占めたものの、42.3%の者が知らないと回答し、関心がない者も1.7%みられた(図3)。



4. 国民体育大会について

国民体育大会の選手団に医師が帯同することになっていることを知っている者は23.1%で、知らない者は76.6%であった(図4)。さらに、この大会で高

校生も含めて、ドーピング検査を行うことを知っている者は12.0%で、88.0%とほとんどの者が知らないと回答した(図5)。



5. 甲子園野球大会について

高校生が参加する国民的なスポーツ大会として甲子園の野球大会についてたずねた。まず、日本臨床スポーツ医学会が高校生投手の1試合における投球回数制限について提案していることについて、よいと思う者は、66.8%と半数以上を占めた。しかし、14.9%の者は思わないと回答し、18.0%の者は分からないと回答した(図6)。

また、投球制限の提案に対し、「肩への負担等を考えると当然制限するべき」、「投球数の制限でもよいのではないか」、「小規模校には不利になるので、日程を見直す方が優先」等の意見があった。

さらに、この大会で国体と同様にドーピング検査を行った方がよいと思う者は、50.0%と半数を占めたが、残りの半数は思わない、分からない、と回答した(図7)。

そこで、それぞれの回答の理由を尋ねたところ、「思う」と回答した理由には、「フェアプレー(公平

性)を保つために必要]、「健康を守る、維持するために必要]、「ドーピングの低年齢化を抑制するために必要]、「薬物乱用防止のために必要」といったものが多くみられた。一方、「思わない」と回答した理由として、「イメージが悪くなる」、「高校生は心配ない」、「高校生を信じたい」、「必要ない」等が多くみられた。

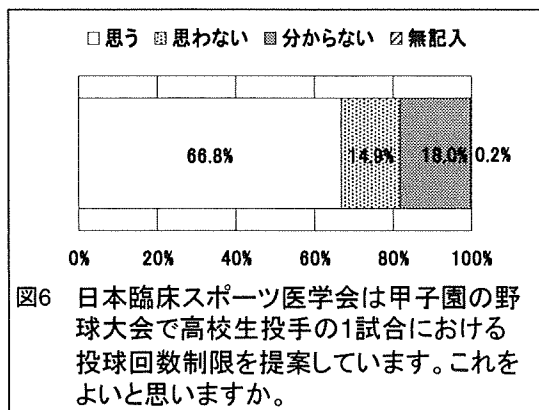


図6 日本臨床スポーツ医学会は甲子園の野球大会で高校生投手の1試合における投球回数制限を提案しています。これをよいと思いますか。

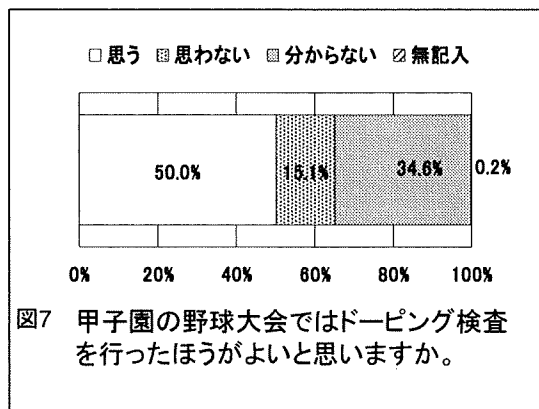


図7 甲子園の野球大会ではドーピング検査を行ったほうがよいと思いますか。

6. 若者の薬物乱用について

全国的なスポーツ大会にドーピング検査を導入することが、若者の薬物乱用防止に役立つと思うと回答した者は、43.3%で、28.8%は思わない、26.9%は分からないと回答した(図8)。

そこで、それぞれの回答の理由を尋ねたところ、「思う」と回答した理由には、「薬物はいけないという意識をつけさせる、動機付けになる」、「抑制効果、抑止力になる」、「早期発見につながる」、「教育効果として必要」等がみられた。一方、「思わない」と回答した理由として、「使い方の目的が違うから役立たない」、「別の問題として捉えるべき」、「直接関係ないと思う」、「スポーツをしている者の方が少ないので意味がない」等があった。

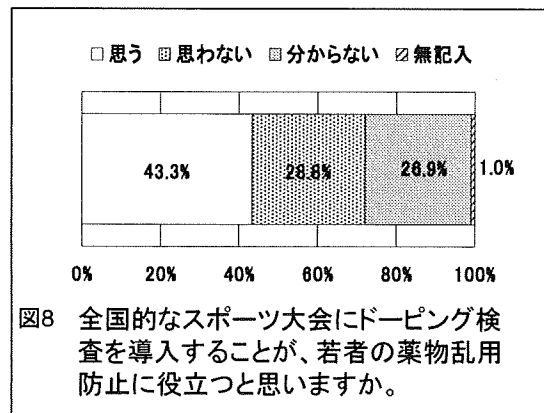


図8 全国的なスポーツ大会にドーピング検査を導入することが、若者の薬物乱用防止に役立つと思いますか。

D. 考察

スポーツ活動をする子どもにおいては、健全で安全な環境が必要とされる。しかし、ジュニアスポーツ界においてもドーピング検査が導入される可能性があることから、小児科医を中心として現場の医師が小児期におけるスポーツ活動やドーピングに関して認識した上で対応する必要がある、しかし、今回の調査結果より、これらに対して情報が広く周知されていないことが明らかとなった。また、関心の高低については個人差があり、意見も両極化している。

しかし、最近の小学生、中学生、高校生にみられる体力低下防止策の意見では、ゲームやインターネットの制限が多数あり、そのほか、運動習慣をつける教育や教育の見直し(特に体育の授業)、環境整備について、が挙げられた。また、若者の薬物乱用の防止策については、啓蒙活動を積極的に行うべき、法的規制を強化する(罰則強化)、教育現場や家庭での教育・指導、といった意見が多数挙げられた。中には、医学的側面から小児科医が積極的に介入して取り組みを行うべき、という意見もみられた。

今後は、ドーピング検査をはじめとする問題に対しては、社会全体で取り組む必要がある。さらに、健康教育を充実させることも重要であると考えられた。

E. 結論

スポーツ活動をする子どもに関する近年の諸問題に関して小児科医の認識が低いことが明らかとなった。ジュニアスポーツにおけるサプリメント摂取やアンチ・ドーピング活動に関して、小児科医は健康小児と薬物服用という観点から具体的な活動を展開すると同

時に、各方面に積極的に情報提供をしなければなら
ないことが分かった。

最後になりましたが、本研究を実施するにあたり
ご協力いただきました、全国の臨床研修病院の先生
方に深謝いたします。

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

「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」

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

研究要旨

海外では標準的な適応とされている薬物で我が国では使用できない薬物が多く、その中には心肺蘇生などを
含む緊急時の処置に使用すべき薬物で適応外となっているものもある。小児救急医学会は、これらについて継
続して調査を行い、小児救急医療の領域で適応拡大や開発を要望するプライオリティリストを作成し、0.01%
アドレナリン注射薬（開発）、バソプレシン注射薬（適応拡大）、サルブタモール注射薬（開発）、ロラゼパム
注射薬（開発）、ラベタロール注射薬（開発）の5つ薬品をこのリストに掲載した。これらの薬品をプライオ
リティーリストに掲載することの妥当性に関して学会理事を対象にアンケート調査を行った。さらに、国内の
製薬会社数社とこれらの薬物の新規開発や抵抗拡大の可能性に関して検討を行った。

はじめに

現在、海外では標準的な適応とされている薬物で我が国では使用できない薬物が多い。特に、救急医療の
分野では、心肺蘇生などを含む緊急時の処置に使用すべき薬物で、適応外となっている薬物がある。小児救
急医学会では、これらについて継続して調査を行った。この調査の結果、本学会から適応拡大や開発を要望す
るプライオリティリストを作成した。また、その妥当性について学会理事を対象にアンケートを行った。さら
に、国内の製薬会社数社と、これらの薬物の新規開発や適応拡大の可能性に関して検討を行った。

A. 研究目的

小児救急医療領域で現時点で国内で使用できない薬物や保険適応がない薬物を明らかにし、今後の開発
や適応拡大につなげる。

B. 研究方法

米国の小児科の一般的な教科書(Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Ed)に掲載されている薬剤のリスト
から、我が国で使用が認められていない薬物や保険適応がない薬物をリストアップした。この中から優先順
位が高いものをプライオリティリストに掲載した。さ

らにこのリストの妥当性に関して、小児救急医療医学会の理事を対象にアンケート調査を行った。さらに、
プライオリティリストに掲載した薬物の新規開発や保険適応拡大の可能性を国内製薬会社数社と検討を行っ
た。

C. 研究結果

1. プライオリティリスト

1-1. 0.01%アドレナリン（エピネフリン）注射薬（開 発要望薬）

理由： 現行では0.1%アドレナリン注射薬が我が国に存在するが、小児の蘇生時はこれを10倍に薄めて使
用している。現行のガイドラインでは小児患者においての心肺蘇生時のアドレナリンの推奨投与量は、静脈
内や骨髄内投与においては、0.01 mg/kgとされる。たとえば、体重3 kgの小児患者に対して、0.1%アドレ
ナリン注射薬で0.01 mg/kgを投与しようとする、0.03 mlを投与することになる。この量をそのまま注
射器に準備することは困難である。その解決策として、臨床現場で行っているのは、0.1%のアドレナリン注
射薬をあらかじめ10倍に薄めておく方法である。こうすれば、0.03 mgは0.3 mlとなる。0.01%のアドレナ
リン注射薬が市販されれば、現場で現行のアドレナリン

注射薬を10倍に薄めることを行わずにすみ、心肺蘇生時の薬物準備の時間削減が図れるだけでなく、安全管理上も利点が多い（過量投与や誤投与を避けることができる）。

1-2. バソプレシン（適応拡大要望薬）

理由： 尿崩症に対しては適応があるが、昇圧作用と心肺停止時の使用に対しては適応がない。血管拡張性のショックの際に、血管収縮作用による血圧上昇を目的としてバソプレシンが使用される機会が増えている。また、成人における心肺停止時の蘇生薬としても、前述のアドレナリンとならび現行のガイドラインに収載されている。バソプレシンは、すでに国内に存在する薬物であり、保険適応を拡大することにより、臨床現場の要望に応えようとする。

1-3. サルブタモール注射薬（新規開発要望）

理由： 国内では吸入薬としては存在するが、注射薬がない。喘息の重症発作では、その発作が重症であれば、気道からの吸入では薬物が標的となる末梢の気管支に到達しない可能性が想定される。その場合、静脈内投与を行うことにより、血中から標的臓器に効果をもたらすことが期待される。重症の喘息重積に対しては、現行ではサルブタモールの注射薬が国内にないため、イソプロテレノールの注射薬を用いることが多いが、イソプロテレノールは不整脈の副作用が多いことが広く知られている。一方、サルブタモールはイソプロテレノールに比べて不整脈の発生は少ない利点がある。

1-4. ロラゼパム注射薬（新規開発要望薬）

理由： 国内には経口薬はあるが注射薬がない。痙攣重積の治療や鎮静を目的として、欧米では広く用いられている。ロラゼパムはベンゾジアゼピンの一種であるが、ジアゼパムと異なり代謝産物が活性を持たないことが特徴である。

1-5. ラベタロール注射薬（新規開発要望薬）

理由： 国内には経口薬があるが注射薬がない。 α 受容体と β 受容体の遮断薬である。高血圧急症の治療薬として欧米では広く用いられている。高血圧の治療として持続静注の方法でも用いることができ、集中治療の現場では必要な薬剤である。

2. 学会理事へのアンケート

対象は16名の日本小児救急医学会理事。7名から回答が得られた。上記のプライオリティリストに対しては、おおむね同意を得られた。特に、臨床の現場で使用が行われているバソプレシンの適応拡大に対しては、反対がなかった。0.01%アドレナリン注射薬に関しては、蘇生の際に0.1%アドレナリンを10倍に薄めたうえで使用している現状からの開発要望が強かった。ただし1名から、既存の0.1%アドレナリン注射薬と共存することに対する安全管理からの懸念が表明された。サルブタモール、ロラゼパム、ラベタロールの開発に対しては、反対がなかった。

3. 製薬会社との検討

バソプレシンの適応拡大に関しては、現在検討中である。開発を要望している薬物に関しては、数社の製薬会社と検討を行ったが、種々の理由で、開発に対する積極的な回答を得られなかった。

D. 考察

欧米で使用可能な薬物が日本の国内で使用できないことは、特に治療の迅速性が要求される救急医療の現場では、重大な問題である。今回設定したプライオリティリストに掲載した薬物が我が国で使用できるように関係各方面に働きかけることは重要である。今後も、本学会を中心に、関連学会とも歩調を合わせて、新規薬剤開発や保険の適応拡大に向けて、継続した取り組みを行っている必要性がある。

E. 結論

小児救急医療の領域では、継続して、新規開発を求めたり、保険適応拡大を求める活動が必要である。

「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

昨年度作成した「小児リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」の小児薬物検討会議最終議案を作成し、小児薬物検討会議にて適応拡大を図った結果、同会議で、小児における適応外使用の承認を得ることができた。今後は成人での十分な検討の後、小児・成人両者での適応拡大を目指すことになった。

また、来年度以降にむけて、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行った。

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

に提出する条件に合致した医薬品をリストアップして検討を加えた(資料2)。

D. 考察および結論

I. 「小児リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」の小児適応拡大の取得

・シクロホスファミド静注療法(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はすでに確立している(1965年ドイツで承認されている)。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。ステロイド薬単剤に比べ腎機能の低下を抑えること、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おり、また全身性エリテマトーデス(SLE)の難治性病変に対しても有効であるという報告もなされている。

小児におけるIVCYは、教科書的にも難治性小児リウマチ性疾患に対して、ステロイド薬と並ぶ、あるいはより優れた標準治療薬として、単剤あるいはステロイド薬との併用で有効であるとされている。ドイツでは進行性自己免疫疾患が適応とされているが、このうち小児リウマチ性疾患で適

A. 研究目的

I. 「小児リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」の小児適応拡大の取得

II. 来年度以降にむけてのプライオリティリストの改訂

B. 研究方法

I. 昨年度作成した「小児リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」の小児薬物検討会議最終議案を作成して、小児薬物検討会議にて適応拡大を図る。

II. 来年度以降にむけて、有識者会議(旧小児薬物療法検討会議、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行う。

C. 研究結果

I. 「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、小児薬物療法検討会議で、小児における適応外使用の承認を得ることができた(資料1)。

II. 現状の小児リウマチ領域で、今後の有識者会議

応取得が必要と考えられるものは SLE, 強皮症, 全身性血管炎および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患である。ドイツでは全身性血管炎(ネフローゼ症候群を伴う場合も含む)も適応とされているが、これには大動脈炎症候群, 結節性多発動脈炎, 顕微鏡的多発血管炎も含まれるべきである。さらに、血管炎としての類似性と本治療の類推される作用機序、また代替治療がなくかつ個別疾患での評価が難しい希少疾病であることを踏まえ、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患、例えば若年性皮膚筋炎(皮膚や筋肉に多発性に炎症を起し早期に免疫複合体型血管炎を呈する)や混合性結合組織病(SLE および若年性皮膚筋炎の臨床症状を有し血管炎が認められる)についてもあわせて適応拡大が必要と考えられた。

安全性についても既存の治療法と比較して優れており、本邦ではすでにリスク・ベネフィットを勘案した上で難治性の各種リウマチ性疾患に広範に使用されている。

本剤の作用機序から鑑みて、副作用の報告も少なくないが、米国の添付文書にも記載されているように小児では安全性プロファイルは成人と同様と考えられている。短期的なものとしては、骨髄抑制、易感染性、嘔気、脱毛、白血球・血小板減少、出血性膀胱炎、肺障害、心毒性、アレルギー反応等が報告されている。また、中・長期的なものとして、生殖腺への影響、悪性腫瘍の出現が問題にされている。生殖腺に対しては、高年齢の成人女性に比べ、25歳もしくは31歳以下の女性ではリスクが低い可能性が示唆されている。

結論として、疾患の重篤性と、より良い代替治療がないことから、リスク・ベネフィットを勘案した上で、臨床的にその必要性は極めて高いと考えられた。本報告書に即して、小児薬物療法検討会議で検討をしていただき、小児における適応拡大を図ることができた。該当する疾患には、小児と成人の切り分けは困難なものが多く、小児のみを対象とした適応拡大では現場に混乱を招く可能性が高い。小児のみでなく合わせて成人の適応拡大を行うことが、我が国における進行性自己免

疫疾患の適正な治療に必要であると考えた。このため、今後は成人での十分な検討の後、小児・成人両者での適応拡大を目指すことになった。

II. 来年度以降にむけてのプライオリティリストの改訂

来年度にむけて、現状で小児リウマチ疾患をもつ患児に必要な医薬品について、「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」(平成21年6月18日付)で厚労省側が、適応外薬として提示した条件(欧米4か国(米・英・独・仏)のいずれかの国で承認された適応(欧米4か国のいずれかの国の公的医療保険制度の下で償還対象となる適応を含む)であって、医療上その必要性が高いもの)に沿ったものをリストアップした。この薬品について、有識者会議に提出して検討を行っていく(資料2)。

E. 参考論文

資料1の関連文献を参照。

F. 研究発表

<研究発表>

1. 森 雅亮. 小児用薬剤の適応拡大及び開発を目指して:小児における抗リウマチ薬の適正使用～メトトレキサート適応拡大、トシリズマブ治験認可の経験から～. 第36回日本小児臨床薬理学会. 2009.11 高松.<シンポジウム>

<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. 19:1-11, 2009.
2. 森 雅亮, 横田俊平. <解説総説>関節症状を伴う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. 日児誌 2010

資料 1

小児薬物療法検討会議「小児リウマチ性疾患全般におけるシクロホスファミド静注薬」 最終報告書

1. 医療上の必要性について

シクロホスファミド静注療法（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はすでに確立している（1965年ドイツで承認されている）。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。ステロイド薬単剤に比べ腎機能の低下を抑えること、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おり、また全身性エリテマトーデス（SLE）の難治性病変に対しても有効であるという報告もなされている。

小児におけるIVCYは、教科書的にも難治性小児リウマチ性疾患に対して、ステロイド薬と並ぶ、あるいはより優れた標準治療薬として、単剤あるいはステロイド薬との併用で有効であるとされている（Cassidy JT. Textbook of pediatric rheumatology, 5th, pp379, 431, 459, 485, 515, 555-556, 2006）。ドイツでは進行性自己免疫疾患が適応とされているが、このうち小児リウマチ性疾患で適応取得が必要と考えられるものはSLE、強皮症、全身性血管炎および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患である。ドイツでは全身性血管炎（ネフローゼ症候群を伴う場合も含む）も適応とされているが、これには大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎も含まれるべきである。さらに、血管炎としての類似性と本治療の類推される作用機序、また代替治療がなくかつ個別疾患での評価が難しい希少疾病であることを踏まえ、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患、例えば若年性皮膚筋炎（皮膚や筋肉に多発性に炎症を起こし早期に免疫複合体型血管炎を呈する）や混合性結合組織病（SLEおよび若年性皮膚筋炎の臨床症状を有し血管炎が認められる）についてもあわせて適応拡大が必要と考えられる。これら疾患には、小児と成人の切り分けは困難なものが多く、小児のみを対象とした適応拡大では現場に混乱を招く可能性が高い。小児のみでなく合わせて成人の適応拡大を行うことが、我が国における進行性自己免疫疾患の適正な治療に必要であると考えられる。

わが国の全国調査によると、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、混合性結合組織病は0.33人、全身性血管炎（川崎病を除く）は0.19人、強皮症は0.10人であるが、これらの小児リウマチ性疾患がIVCYの対象となる（横田俊平. 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（Clin Rheumatol 25:515-519, 2006. リウマチ43: 932-937, 2003. Clin Rheumatol. 23:395-399, 2004.）、実際の治療方式が提案・施行され有効性が示されている（Pediatr Clin North Am 42:1223-1238, 1995. J Pediatr 136:243-247, 2000. Paediatr Drugs 9:371-8, 2007. Lupus 16:677-83, 2007.）。また、強皮症（リウマチ43: 660-666, 2003.）、血管炎症候群（J Pediatr. 45:517-22, 2004. 小児内科28: 530-535, 1996.）および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患の一つである若年性皮膚筋炎（Neurology

30:286-291, 1980. リウマチ42:895-902, 2002)の重症型においても、IVCYの重要性は広く周知されている。安全性についても既存の治療法と比較して優れており、本邦ではすでにリスク・ベネフィットを勘案した上で難治性の各種リウマチ性疾患に広範に使用されている。

本剤の作用機序から鑑みて、副作用の報告も少なくないが、米国の添付文書にも記載されているように小児では安全性プロファイルは成人と同様と考えられている。短期的なものとしては、骨髄抑制、易感染性、嘔気、脱毛、白血球・血小板減少、出血性膀胱炎、肺障害、心毒性、アレルギー反応等が報告されている。また、中・長期的なものとして、生殖腺への影響、悪性腫瘍の出現が問題にされている。生殖腺に対しては、高年齢の成人女性に比べ、25歳もしくは31歳以下の女性ではリスクが低い可能性が示唆されている。

結論として、疾患の重篤性と、より良い代替治療がないことから、リスク・ベネフィットを勘案した上で、臨床的にその必要性は極めて高いと考えられる。

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

通常、成人及び小児ともに全身性エリテマトーデス、強皮症、全身性血管炎（大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎等）および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患（若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病等）において、シクロホスファミド（500mg/m²/回）を原則として4週に1回静脈内に注射する。詳細は下表を参照のこと。

対象医薬品	シクロホスファミド
剤形・規格	シクロホスファミド（無水物換算）として100mg又は500mgを含有する注射剤
予定効能・効果	全身性エリテマトーデス、強皮症、全身性血管炎（大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎等）および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患（若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病等）
予定用法・用量	通常、成人及び小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として1回500mg/m ² （体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週とすること。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

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

ドイツ	適応疾患	<p>多剤併用又は単剤で使用</p> <ul style="list-style-type: none"> ・白血病（急性白血病，慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病） ・悪性リンパ腫（ホジキン病，非ホジキンリンパ腫，形質細胞腫） ・転移性及び非転移性悪性固形腫瘍（卵巣癌，精巣腫瘍，乳癌，肺小細胞癌，神経芽腫，ユーイング肉腫） ・進行性自己免疫疾患〔関節リウマチ，乾癬性関節症，全身性エリテマトーデス，強皮症，全身性血管炎（ネフローゼ症候群を伴う場合も含む），特定タイプの糸球体腎炎（ネフローゼ症候群を伴う場合も含む），重症筋無力症，自己免疫性貧血，寒冷血球凝集症〕 ・臓器移植及び骨髄移植における免疫抑制治療
	用法・用量	<p>成人・小児とも連日投与 3～6 mg/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>
--

〔二重盲検等の対照薬を用いた比較試験〕

- ・ 小児の二重盲検比較試験の公表論文はない。
- ・ 成人での二重盲検比較試験は、以下の3つである。

1) 重度結節性多発動脈炎および顕微鏡的多発血管炎に対し、コルチコステロイド（CS）と併用した6回CYパルス投与（1回投与量記載なし）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、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。CYパルスの副作用として、無月経、白血球減

少症、軽度血小板減少症、帯状疱疹などがみられた。

(Arthritis Rheum. 49:93-100, 2003.)

2) 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(1回投与量0.5~1g/m²)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。長期シクロホスファミドパルス群でみられた副作用として、卵巣不全(5例/13例、骨壊死(4例/14例)、白内障(3例/14例)があった。

(Lancet 340:741-5, 1992.)

3) 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両者併用群について、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(1回投与量0.5~1g/m²)は、両者併用群より低いが、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(無月経11%、複数回の感染症26%、帯状疱疹15%)。

(Ann Intern Med. 125:549-57, 1996.)

[体内動態に関する文献]

- ・ 小児の体内動態に関する公表論文はない。
- ・ 成人では、シクロホスファミドの吸収、分布、代謝、排泄についての一般的な解析がなされている。シクロホスファミドは肝で活性型代謝物に変化し、量依存性に副作用の出現をみることが明記されている。

(Semin Arthritis Rheum 12:359, 1983)

[有効性を示す文献]

- ・ 今回行った使用実態調査で使用経験がある疾患群について、小児での有効性を示した報告を疾患ごとに表に纏めた。

疾患名	文献上での用量範囲	後方視的研究数 (有効報告数)	ケースシリーズ数 (有効報告数)	ケースレポート 数(有効報告数)
SLE	500~1,000 mg/m ²	2件(2件)	11件(11件)	9件(9件)
強皮症	500 mg/m ²	-	-	2件(2件)
大動脈炎症候群	1.5~2 mg/kg	-	1件(0件)	2件(2件)
結節性多発動脈炎	500~600 mg/m ²	1件(1件)	-	5件(5件)
顕微鏡的多発血管炎	500 mg	-	-	1件(1件)
若年性皮膚筋炎	500~1,000 mg/m ²	-	1件(1件)	2件(2件)
混合性結合組織病	700 mg/m ²	-	1件(1件)	3件(3件)

・成人と疾患病態は基本的に同じであるので、成人での代表的な報告と併せて、上表を参考に有効性について纏める。

1) SLE：

成人の報告では、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(平均年齢 35 ± 10 歳)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。14 例中 11 例で著明な臨床症状の改善、SLE 疾患活動性インデックス(SLEDAI)の低下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。この結果、5 例が完全寛解に、6 例は部分寛解に到達することができた。(Arthritis Rheum. 48:166-173, 2003) また、成人の重度ループス腎炎の報告では、シクロホスファミド(0.75g/m^2)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 例の重度ループス腎炎患者(平均年齢 26 ± 11 歳)を対象に、その転帰を SLE 疾患活動性インデックスの改善度で評価し、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 例(13%)で末期腎不全(ESRD)が、10 例(26%)で持続性のタンパク尿(24 時間あたり 1g を超える)が、15 例(39%)で少なくとも 1 回の再燃がみられた。ESRD に関連する主な変数は、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。持続的な抗二重鎖 DNA 抗体陽性と治療後も認められる低補体血症($p = 0.0118$)が、腎性再燃と関連していることが判明した。(Lupus. 12:287-96, 2003)

小児での報告では、後方視的研究が 2 件ありいずれも有効性が示されている。一つ目の研究では小児期発症 SLE(30 例)を治療法(が採用された時期)により 3 群に分類した：I 群 8 例(平均 10.5 ± 2.9 歳)；[寛解導入]メチルプレドニゾロンパルス(mPSL)療法+[維持療法]プレドニゾロン(PSL)経口単独、II 群 10 例(平均 14.6 ± 2.0 歳)；[寛解導入]mPSL パルス療法+[維持療法]PSL 経口+ミゾリピン(MZB)またはアザチオプリン(AZP)、III 群 12 例(平均 11.3 ± 2.4 歳)；[寛解導入]mPSL パルス療法+経静脈的シクロホスファミドパルス療法(500mg/m^2)+[維持療法]PSL 経口+MZB または AZP。治療開始から 3 年後の C3、C4、血清補体価、抗 DNA 抗体価、SLEDAI スコア、再燃回数が統計学的に比較検討され、結果としては、発症時 3 群間で C3、C4 に有意差はなかった(C3: 49.0 vs 65.0 vs 35.5 mg/dl, C4: 5.0 vs 8.5 vs 3.5 mg/dl)が、III 群で血清補体価は有意に低く(11.7 vs 26.9 vs 10.8 U/ml)、抗 DNA 抗体価は有意に上昇していた(31.0 vs 17.5 vs 255.0 IU/ml)。3 年後には III 群で C3(72.0 vs 68.0 vs 87.0 mg/dl)、C4(9.0 vs 10.0 vs 11.0 mg/dl)、血清補体価(28.4 vs 28.6 vs 32.7 U/ml)は有意に上昇し、抗 DNA 抗体価(12.0 vs 6.8 vs 6.3 U/ml)、再燃回数(1.0 vs 0.67 vs 0.33 回)は低下した(いずれも $p < 0.05$)。このことより、小児期発症 SLE の初期および維持療法で PSL に免疫抑制剤あるいはシクロホスファミドを併用することで良好な治療効果が認められたと考えられた。(リウマチ 43:632-7, 2003)

もう一つの研究では小児期発症のループス腎炎 33 例(平均 10.4 ± 3.1 歳)において臨床的および血液学的データの推移が後方視的に解析されている。I 群 19 例はコルチコステロイド単独あるいは AZP の併用を行った群、II 群 14 例はコルチコステロイドに経静脈的シクロホスファミドパルス療法(0.5g/m^2)を併用した群で、前

者と比較して後者が生存率（死亡例：6 vs 0）、腎生存率（糸球体濾過率：80 vs 91ml/min/1.73m²）とも優っており、後者では治療を中止できた症例が1例みられた。このことより、小児ループス腎炎の経静脈的シクロホスファミドパルス療法は有効であったと述べられている。（J Nephrol 15:123-9,2002）

またそれ以外にもケースシリーズ、ケースレポートであるが、有効性を報告した論文は多い。

2) 強皮症：

成人の報告では、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-セレクトリ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ことから、13例（平均年齢37.8±11.3歳）の初期強皮症患者においてプレドニゾロン・シクロホスファミド（2～2.5 mg/kg/日）併用療法が、血管内皮細胞に関連するE-セレクトリンおよびトロンボモジュリンの濃度と患者の臨床症状にどのような影響を与えるかについて調べられた。シクロホスファミドとプレドニゾロンの併用療法によって、E-セレクトリン値は治療前51ng/mlが治療後33.4ng/mlに、トロンボモジュリン値は治療前82ng/mlが治療後74.6ng/mlと有意に低下した（前者 $p=0.008$ 、後者 $p<0.001$ ）。また、臨床症状や血液検査においては、強皮症の治療評価に一般に使用される skin score は治療前48点が治療後32点と著明に低下し（ $p=0.007$ ）、肺拡散能(DLco)も治療前64.3%が治療後76.3%と有意に改善した（ $p<0.001$ ）。（Arthritis Rheum. 48:2256-61, 2003）小児では、ケースレポートのみであるが有効性を示した報告がある。

3) 全身性血管炎：

全身性血管炎のうち、結節性多発動脈炎(PAN)では後方視的に評価がされており、対象のPAN 26症例（平均年齢9.3歳）のうち、無治療が4例、治療例では経口プレドニゾロン単独9例、プレドニゾロンと経口シクロホスファミド(2mg/kg/日、3か月投与)の併用13例（経口プレドニゾロンのみ11例、ステロイドパルス療法と経口ステロイド投与2例）の生存率が検討されている。プレドニゾロンとシクロホスファミドの併用群ではそれぞれ1年、5年生存率は72.5%、60%と良好で、PANの治療には効果的であり迅速で積極的な治療が必要であることが示されている。（Pediatr Nephrol 14:325-7,2000）

その他、ケースレポートを中心に有効性を示す報告が公表されている。

4) 血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患：

血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患（若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病）についても、先の表に示したように、有効性を示す文献が公表されている。

〔副作用・毒性を示す文献〕

副作用については多くのレビューがあるが、既に添付文書に記載されている範囲内である。短期的なものとしては、骨髄抑制、易感染性、嘔気、脱毛、白血球・血小板減少、出血性膀胱炎、肺障害、心毒性、アレルギー反応等がある。また、中・長期的なものとして、生殖腺への影響、悪性腫瘍の出現が問題にされている。長期的な副作用として、特に重要と考えられる卵巣機能不全については、以下のようにより高年齢の成人女性に比べ、25歳もしくは31歳以下の女性ではリスクが低い可能性が示唆されている。

1) 若い閉経前の女性 SLE 患者における、シクロホスファミド静脈内投与(IC) (0.75～1g/m²/回)に誘発された持