

続的無月経の予測因子が同定された。67 例中 21 例に 12 か月を越える無月経がみられ、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った。31 歳以下の若い女性の場合、持続的無月経に SLE の罹病期間、抗 U1RNP 抗体陽性、抗 Ro 抗体陽性の因子が交絡しており、IC 療法の直接的な関与は不明であった。

(J Rheumatol. 29:2129-35, 2002.)

- 2) 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（投与量記載なし）を受けた 84 例の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。結論としては、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。具体的には、25 歳以下では全く認められず、31 歳以上では 45%、40 歳を越えてからの導入では 62%で、卵巣機能不全が観察された。IVCY 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 中止後の妊娠も可能であり、対象症例の 3 分の 2 において良好な結果が得られた。

(J Rheumatol. 29:2571-6, 2002.)

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

[Cochran Review]

Cochran Review において、小児における評価はないが、成人での評価は以下のようなものである。

1. シクロホスファミドは抗マラリア薬やサラゾピリンのような疾患修飾抗リウマチ薬と同程度に、またメトトレキサートよりは効果は弱いだが、臨床的にも統計学的にも関節リウマチ患者における疾患活動性の抑制に有効である。しかし、毒性は強く、その使用は有用性が危険性に優る場合に限る。
2. 中枢神経性ループスにおいては、シクロホスファミド治療はメチルプレドニゾロンパルス治療と比較して有用性が高いことが示唆されているが、この確かな結論は大規模で十分なランダム化対照試験を必要とする。
3. 将来新薬剤が登場しそのランダム化対照試験が完了するまで、ステロイド薬とシクロホスファミドの併用療法が増殖性ループス腎炎の腎機能を保持するための治療として最良の方法である。最少有効量で最短期間の投与が生殖腺の毒性を最小限にする。

<Cochran Review の採用文献>

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).

(4) 教科書等への標準的治療としての記載状況

- 1) Textbook of Pediatric Rheumatology (第 5 版)、pp. 342-567, 2006

- ① SLE: シクロホスファミド(500mg/m²)は重症型とくに重症ループス腎炎や中枢神経系ループスの管理のためには重要な薬剤であり、重症腎炎や中枢神経型では第2選択薬として位置づけられている。本薬剤には毒性があるため、SLEの軽症型には使用せず、経験が豊かな臨床医が益害を思慮しながら使用するべきである。IVCYは経口プレドニゾロンと併用することによって、再燃の予防や腎機能の保持を図ることができ、経口シクロホスファミドより副作用が少ない。7回毎月投与したあと、3か月毎に2年間IVCYを施行する方式は優れており、成人・小児例ともに適用されている。IVCYは重症の中枢神経系の治療に威力を発揮し、他剤が無効な症例でも劇的な改善をみることがある。
 - ② 強皮症: シクロホスファミドは肺線維症の治療に使用されている。多くの後方視的報告で、その有用性が示唆されている。
 - ③ 全身性血管炎:
 - (1) 大動脈炎症候群: 本剤について記載なし。
 - (2) 結節性多発動脈炎: ステロイドが不応な例では経口でシクロホスファミドあるいはアザチオプリンが使われる。IVCYは腹腔・腸間膜血管に動脈瘤を形成するようなより重症型で適応と考えられている。
 - (3) 顕微鏡的多発血管炎: 治療の詳細な記載がない。
 - ④ 難治性リウマチ性疾患:
 - (1) 若年性皮膚筋炎: シクロホスファミドはステロイド抵抗性あるいは依存性症例に対して使用する免疫抑制薬のうちの一つである。シクロホスファミド報告例は公表されているものが少ないが、ステロイドに反応しない慢性潰瘍型に対して推奨する報告がある。
 - (2) 混合性結合組織病: 重症な筋炎、腎や臓器障害を伴う患者では大量のステロイド薬を用いるが、とりわけ肺高血圧症のような生命を脅かす状況においてはシクロホスファミドを用いる。
- 2) Adolescent Rheumatology (第3版)、pp.119-120, 312-314, 1999
- ① SLE: ループス腎炎や大脳炎のような重篤な症例では、シクロホスファミドが通常使用される。疾患活動性や治療反応性によって、IVCY(6か月連続投与後、2~3か月に1度投与を行い計2年間)が行なわれている施設が多い。本薬剤による男性および女性不妊に関わる問題は十代の患者では問題とされていたが、上記の投与計画で治療すれば25歳以下の患者の80%は不妊を免れるとの報告が存在する。
 - ② 強皮症: 本剤に関する記載はない。
 - ③ 全身性血管炎:
 - (1) 大動脈炎症候群: 通常高用量のステロイドが使用されるが、ステロイドで改善がみられない症例ではシクロホスファミドやメトトレキサートなどの免疫抑制薬が併用される。
 - (2) 結節性多発動脈炎: ステロイド薬の投与にかかわらず重篤な臓器障害や病態の進行が認められる場合、シクロホスファミド(2mg/kg/日)内服かシクロホスファミド・パルス療法が施行される。
 - (3) 顕微鏡的多発血管炎: 糸球体腎炎や他の主要臓器障害を有する症例では、高用量のステロイドとシクロホスファミドの連日投与が推奨されている。ステロイド・パルス療法とシクロホスファミド・パルス療法の併用も行われている。

④ 難治性リウマチ性疾患:

(1) 若年性皮膚筋炎: 筋原性酵素が正常化しても重症な状態に依然あるような場合、3週毎のシクロホスファミド静注(500mg/m²)が考慮される。その際、適当な水分投与と膀胱保護のための薬剤の使用が必要である。

(2) 混合性結合組織病: 本書に記載がない。

3) Rheum Dis Clin North Am 20:265-99, 1994

・SLE 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はリウマチ性疾患の治療に広く使われるアルキル化剤で、種々の論文からSLEにおいてループス腎炎、中枢神経症状に有効な薬剤の一つであることが示されている。小児ループス腎炎では、シクロホスファミド0.5~1.0g/m²を1月に1回(いくつかの症例ではその後3か月ごとに3年間)投与し、1年後に腎機能の改善と蛋白尿の減少がみられたが、間歇的投与後に治療を中止した5例中3例では疾患活動の再燃が認められた。ループス腎炎のシクロホスファミド治療期間は月単位よりも年単位で継続することを考慮する必要もある。

(5) 学会又は組織機構の診療ガイドラインへの記載状況

SLEに対する治療方式がLehmanらによって提案・施行され(Lehman TJA, et al. Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. J Pediatr 114:1055-1060, 1989)、その治療法と有効性は国際的に専門家から支持されている。SLEの重症例は寛解導入療法として、IVCY(1回500mg/m²)を毎月12~24か月間を単独で施行するか、抗凝固療法とともにメチルプレドニゾロン・パルス療法により炎症抑制を行った後に同様のIVCYを導入する(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)。SLE以外の強皮症、全身性血管炎、難治性リウマチ性疾患においても、同じ治療量および治療方式が施行されている。

わが国では、現在日本小児リウマチ学会の活動計画として、SLE、強皮症、全身性血管炎、難治性リウマチ性疾患の診療ガイドラインの作成を順次行っているが、ステロイド薬に次ぐ第2選択薬としてシクロホスファミド(500mg/m²/回)を1月1回静脈内注射する治療プロトコールを周知させることを念頭においている(横田俊平、武井修治、森 雅亮。『GUIDELINE 膠原病・リウマチー治療ガイドラインをどう読むか』診断と治療社、2005)。

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、症例報告として有効性を示唆するものが存在する。今回新たに行ったIVCYの使用実態調査では、鹿児島大16例、横浜市大83例、大阪医大5例の計104例のうち、IVCY初回投与時に15歳未満であった92症例で検討を行った。診断名は、SLE40例、強皮症7例、血管炎症候群13例、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患(若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病を含む)32例であった。

投与量はほぼ全例500mg/m²/回で、投与回数は5~10回が66.3%を、投与間隔(投与開始~6か月まで)は3

～5 週末満が 95.7% を占めていた。安全性については、15 歳未満の 92 症例のうち発現した有害事象は 37 例 (40.2%) 62 件であった。このうち嘔気・嘔吐の出現頻度が最も高く 62 件中 29 件 (46.8%) でみられた。有効性に関しては、主治医の判断であるが 96.7% で有効性があったと報告している。

5. 有効性の総合評価

前述したように、IVCY は難治性小児リウマチ性疾患におけるステロイドと並ぶ標準治療に位置づけられており、また疾患によってはステロイド薬単剤との比較の上で、より有効な治療法である。ドイツでは小児および成人において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、これには我が国での使用実態調査でも使用が認められた、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として、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若年性皮膚筋炎、若年性皮膚筋炎の臨床症状を有し血管炎が認められる混合性結合組織病等も、本剤の対象疾患と考えられる。本剤は強力な T 細胞、B 細胞機能抑制作用に基づく免疫抑制作用を有しており、全身性血管炎や血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患にみられる免疫複合体型血管炎の炎症の鎮静化に効果があると考えられている。

成人でのリウマチ性疾患に対する本剤のエビデンスは、Cochran Review での評価、国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインに記載されている。一方、小児では比較試験そのものが少ないため本剤に対して Cochran Review の評価を有していないものの、各疾患毎で症例報告を主体とした有効例の報告も少なくなく、国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説においても標準的な治療として記載されている。

加えて、専門家のコンセンサスとして臨床現場においても使用されており、本報告書を纏めるにあたり実施した本邦における使用実態調査においても (前項「4. 国内の使用実態」を参照)、92 例中 89 例で全体的評価が「有効」であり有効率は 96.7% と極めて高く、その有効性は確認されている。

6. 安全性の総合評価

本剤の機序から鑑みて、副作用の報告は少なくないが、米国の添付文書にも記載されているように特に成人と比べて小児で問題となるものはないと考えられる。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。特に成人女性での報告頻度の高い生殖腺への影響については小児でも危惧されるが、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。この点については、さらに日本小児リウマチ学会で実態調査を進めている。

今回おこなった使用実態調査では、有害事象が92例中37例(40.2%)で認められたが、このうち嘔気・嘔吐の出現頻度が高く29例(31.5%)で観察された。重篤例は2例で、1例は糖尿病で併用したステロイド薬による一過性尿糖、もう1例は腰椎圧迫骨折で長期のステロイド薬投与による副作用と考えられ、経過観察目的で入院加療が行なわれたが、いずれもステロイド薬漸減により回復しており、本剤との直接的な因果関係は否定的である。その他、肝機能障害、出血性膀胱炎、白血球減少、带状疱疹、感染症合併、口唇ヘルペス、腎不全がみられたが、その程度は軽度～中等度で、全例で軽快あるいは回復していた。結論として、副作用の危惧を考慮しても、その有効性は十分に認められ、重症で生命を脅かす状態に対して使用に踏み切る必要性が強く示唆された。

以上から、リウマチ性疾患に十分な知識と経験を有する医師のもとで、リスク・ベネフィットを勘案し、副作用の発現に十分注意して使用することにより、臨床上的問題は無いと考える。

7. 用法・用量の妥当性

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。

投与量については、LehmanらによりSLEに対して提案・施行された実際の治療方式に則り、500mg/m²/回の投与を設定している。本剤の作用機序から考えて、他の疾患に対しても同じ用法・用量で効果があると考えられる。またこの用量は、本邦で適応が取れている乳癌治療の600mg/m²/回より少なく（本邦では成人でのリウマチ性疾患の適応はない）、しかもドイツ小児の大量間歇投与時の最少量800mg/m²/回より少ないため、安全性上も問題のない妥当な投与量と考えている。さらに、本学会が行った国内使用実態調査においても、有効性評価対象症例92例の投与量はほぼ全例500mg/m²/回であり、有効率96.7%の高い有効性が示された。投与間隔は、使用実態調査の結果やドイツの添付文書の記載内容も踏まえて、原則として4週に1回が妥当と考える。

8. 国内使用実態調査の必要性

総合的にみて、有効性・安全性を示すエビデンスが認められると考えたが、希少疾病であり、十分な国内報告がないことから、我が国における治療実態を把握するために、新たに国内における多施設での使用実態調査を実施し、その結果を本報告書に添付した。

9. 備考

シクロホスファミド静注はリウマチ性疾患に対して、小児期のみならず、成人期の患者にも臨床現場で広く使用されているのが現状である。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。

当報告書では、小児と成人の疾病病態は基本的には同じであることから、小児の文献を補完するため多くの成人文献を引用しており、成人期の患者のためにも、小児・成人共に対象とした、適応拡大が必要であると考えている。

資料2

日本小児リウマチ学会としての有識者会議提出品目(未承認薬・適応外薬)のプライマリーリスト

要望番号 (優先順位)	成分名	販売名	会社名	効能・効果 (追加部分に下線)	用法・用量 (追加部分に下線)	欧米4か国の 承認等状況	文献・学会発表等のエビデンスに基づく安 全性・有効性の評価(概要)	医療上の必要性に係る基準への 該当性(概要)
1位	インフリキシマブ	レミケード 点滴静注 用100	田辺三菱 製薬株式 会社	大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病*川崎病に関する情報は承認国なしのため、参考までに現行の本邦の添付文書の効能・効果を記載する。	通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。投与回数は一原則として病勢期に1回のみとする。	承認国:なし 公的医療保険適用国:米 (「Journal of Managed Care Pharmacy 12: 736-744,2006」参照)	現時点では無作為比較試験はBurnsらの報告のみであり、American Academy of Pediatrics&American Heart AssociationによるGuidance for the clinician Rendering Pediatric Careではevidence levelはC (primary expert consensus)とされている。しかし、日米において大量ガンマグロブリン不応性の川崎病の治療において、その有効性・安全性が実証されてきている。承認は米、英、独、仏で得られていないが、米、英、公的保険償還が適応されている。	川崎病は、冠動脈に後遺症を残す幼児に多発する血管炎症候群である。現在年間約800例が、既存の大量ガンマグロブリン治療にても冠動脈病変・瘤の発生を抑えられず、生命に重大な影響を引き起こすか、日常生活に著しい支障を余儀なくされている。本剤は、このような難治性川崎病に対して有効性・安全性が高いことが実証されており、適応取得が検討されるべき薬剤である。
2位	パリビズマブ	シナジス 筋注用	アボット ジャパン 株式会社	下記の新生児、乳児及び幼児におけるRSウイルス感染による重篤な下気道疾患の発症抑制RSウイルス流行初期において・24ヶ月齢以下の重度の免疫不全児(重症複合型免疫不全症、HIV感染、骨髄移植後、化学療法施工中、大量ステロイド療法施工中 等)	パリビズマブとして体重1kgあたり15mgをRS流行期を通して月1回筋肉内に投与する。なお、注射量が1mlを超えている場合は分割して投与する。	米:ハイリスタ 見として承認 英: 未承認 独: 未承認 仏: 未承認	免疫不全児に対するパリビズマブ予防投与の評価を目的とした無作為化試験は実施されていない。しかし、早産児、BPD児、CHD児などのハイリスタ児においては無作為化比較試験が行われ、パリビズマブ予防投与の効果と安全性はすでに実証されている。また、日、米、英のガイドラインには有益性が記載されており、米国の免疫不全児に対してパリビズマブの使用実態がある。文献的にも有効であろうと評価されている。	易感染性の見は、RSウイルス感染症のハイリスタ集団であることは明らかであり、原疾患に対し様々な治療を行い状態が安定しても、RSウイルス感染症により致死的な経過をたどることがあることより、RSウイルス感染予防は極めて重要である。すみやかに、本剤の使用が可能になることを希望する。

3位	アザチオ プリン	アザニン イムラン	田辺三菱 株式会社 グラクソ・ スミスクラ イン	成人、小児におけ る全身性エリテマ トーデス	1日量として1～ 3mg/kg相当量で 開始し、効果と血 液学的な耐性を指 標に調節する。臨 床効果が得られる 最低容量で維持す るよう心がけ、3か 月使用しても改善 が得られない時は 中止を検討する。 維持量は1～ 3mg/kg相当量より 少ない量で、効果 と血液学的な耐性 を指標に調節す る。腎不全や肝機能 障害を有する患者 では通常投与量の 下限とすることが望 ましい。	承認：英国 (小児、成人と も)	現時点では、小児における無作為化比 較試験は認められていないが、 標準的治療としてメタアナリシス・教 科書・ガイドラインでは全身性エリテ マトーデスの維持療法としてPSLとの 併用で有効性が確立されている。ま た、安全性については、他の免疫抑制 薬と比べても問題があるわけではない。英国 では、成人・小児とも承認が下りてい る。	SLEに対する維持療法として、プレド ニゾンとの併用で免疫抑制薬の使用 は、プレドニゾンによる副作用を防 ぐためにも必須である。他の免疫抑制 薬（タクロリムスやミゾリジンなど） が本邦でSLEに対し適応が取得されて いるものの、有効性・安全性について も世界的なエビデンスに基づいて使用 されては成人、小児とも承認されてお り、以前から欧米において標準的療法 に位置づけられている。
----	-------------	--------------	--------------------------------------	------------------------------	---	------------------------	---	---

「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

現在、国内で供給されている歯科用局所麻酔剤や催眠鎮静剤、全身麻酔剤は小児に対する用法・用量や安全性が確立されておらず、小児歯科領域では歯科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。

平成 21 年度研究では、小児歯科領域で汎用されている適応外使用医薬品の諸外国での使用状況および承認状況等の情報収集を行った。また、本年度は厚生労働省により「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」が行われたため、要望書を作成して提出した。

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。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。ところが、我国で供給されている歯科用局所麻酔剤や催眠鎮静剤、全身麻酔剤は何れも添付文書に小児の適応が記載されておらず、適応外使用を余儀なくされている。

平成 21 年度研究では、小児歯科領域で汎用されているこれら適応外使用医薬品について小児薬物療法根拠情報収集事業の候補薬とし、諸外国における使用状況および承認状況等の情報収集を行った。

B. 研究方法

平成 20 年度研究によって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塩酸ミダゾラムと全身麻酔剤ディプリバンが抽出された。

そこで、これらについて Drag Information Online、あるいは The Internet Drug Index 等を駆使して小児に関する用量・用法等の情報を収集すると共に、欧米の小児歯科学教科書、障害児・者歯科教科書等に記載されている情報の収集を行い、合わせて小児への安全性について検討した。

C. 研究結果

平成 20 年度研究で抽出した塩酸リドカイン、塩酸メピバカイン、ミダゾラム、デプリバンの 4 剤について欧米諸外国での添付文書の収集と小児歯科学および障害児歯科学の教科書での取扱いについて情報収集をおこなった。

その結果、米国では何れも小児への適応が承認されており、塩酸メピバカインはフランスでも承認されていることがわかった。また、小児歯科学の教科書では米国、および英国、ドイツで 4 剤の用量・用法について記載されていた。

これらの結果から、以上の 4 剤をプライオリティリスト掲載薬剤とし、表 1 のような要望事項を掲げることとした。

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. 塩酸ミダゾラム:小児での安全性についての記載 の削除
4. デイプリバン:小児での安全性についての記載の 削除

なお、厚生労働省による「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」についてはリドカインとメピバカイン、ミダゾラムについて要望書を作成し、提出した(資料1)。

D. 結論

平成 19~20 年度研究によって、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、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2剤と催眠鎮静剤1剤、全身麻酔剤1剤が選定された。

これらについて欧米での使用状況および承認状況について情報収集を行った所、主要国では何れも小児への適応がなされていることが分かった。

E. 参考文献

1. Pinkham JR (ed). Pediatric Dentistry, pp.381, WB Saunders, Philadelphia, 1994
2. van Waes HJM, Stockli PW (eds). Farhat lanten der Zahnmedizin, Band 17, Kinderzahnmedizin. Georg Thiem Verlag, Stuttgart, 2001
3. Chadwick BL, Hosey MT (eds). Kinderbehandlung in der Zahnarztpraxis. Quitessenz Verlag-GmbH, Berlin, 2007
4. Vespasiano M. et al. Propofol sedation: intensivists' experience with 7304 cases in a children' s hospital. Pediatrics 120(6): e1411-1417, 2007
5. Gilhirist F. et al. The use of intranasal midazolam in the treatment of paediatric dental patients. Anesthesia 62(12): 1262-5, 2007
6. Korperich EJ, Maiwald H-J (eds). Glundlagen der Kinderzahnheilkunde. Spitta Verlag GmbH & Co , Belling, 2008
7. Koch G, Poulsen S (eds). Pediatric Dentistry, John Wiley & Son' s Ltd, West Sussex, UK, 2009

「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 鈴木 康之 国立成育医療センター手術集中治療部

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、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経口製剤の開発および早期の添付文書への記載が望まれる。術中輸液の膠質輸液製剤の6%ヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 は早期に導入が望まれる製剤であり治験予定である。

研究協力者

羽鳥 文麿 成育医療センター手術集中治療部

A. 研究目的

小児麻酔領域に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を委員間で検討し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、デクスメデトミジン、ロピバカインが該当する。順位について、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も行われているため、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、昨年厚生労働大臣宛に提出した。

そのほか術中の膠質輸液製剤の6%ヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 の血漿増量効果と安全性が海外では認められて、小児でも比較的50ml/kgと大量に使用されている¹⁾²⁾。この輸液製剤は大手術における、アルブミン製剤の使用量を削減することになり、小児麻酔領域での使用が期待されている。小児を含めた多施設共同治験を計画中である。

表1 平成21年度のリスト

順位	要望医薬品
1.	ミダゾラム
2.	アミオダロン
3.	バソプレッシン
4.	オンダンセトロン
5.	フェンタニル（貼付薬）
6.	プロポフォール
7.	ロピバカイン
8.	レミフェンタニル
9.	デクスメデトミジン
10.	ケタミン
11.	ロクロニウム

D. 考案

昨年度に引き続き、ミダゾラムの我が国での「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」の小児における用

法・用量は記載の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。また海外では普及している術中の膠質輸液製剤の普及が我が国では遅れている。今後膠質輸液製剤が小児で比較的高用量で使用されることになれば、小児の腹部外科手術や肝臓移植手術、心臓外科手術などの術中アルブミン製剤の使用量の削減に貢献することになる。膠質輸液製剤の有用性と安全性を我が国で多施設共同治験をおこない、早急に確かめる必要性がわかった。

E. 結論

今年度も同様に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後の働きかけを継続している。また膠質輸液製剤の小児における治験を計画中である。

F. 参考論文

- 1) Paul M: A randomized, controlled study of fluid management in infants and toddlers during surgery: hydroxyethyl starch 6% (HES 70/0.5) vs lactated Ringer' s solution: Pediatric Anesthesia 13:603-608:2003
- 2) Hanart C : Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery : Albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4: Crit Care Med 37:696-701:2009

学会名	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	
	ミダゾラム	麻酔前投薬(用法:経口、経腸)、術中術後の鎮静	生後2ヶ月以上	1	1)	(ア)-① (イ)-③ (ウ)-②	○	○			経ロシロップ製剤あり
	アミオダロン	心肺蘇生(剤型:注射薬、用法:静注)	全年齢	2	1)	(ア)-② (イ)-① (ウ)-②	○				PALSガイドラインでは心室細動、心室頻拍で適応
	ハソブレジン	低血圧、心停止後	全年齢	3	2)	(ア)-① (イ)-① (ウ)-②	○				低血圧性ショックは難治性であるが、PALSガイドラインではカテコラミン抵抗性の場合の選択薬
	オンダンセトロン	抗がん剤非使用時にも	生後2ヶ月以上	4	2)-(ア)-①	(ア)-① (イ)-③ (ウ)-③	○	△			術後嘔気嘔吐治療に有用
	フェンタニル貼付薬	非がん性疼痛	3歳以上	5	3)-(ア)	(ア)-① (イ)-③ (ウ)-②	○	○			
	プロポフォール	鎮静、麻酔	生後1ヶ月以上	6	3)-(イ)	(ア)-① (イ)-③ (ウ)-②	○	○			
	ロピバカイン(注射)	術後以外の硬膜外鎮痛	生後2ヶ月以上	7	3)-(ア)	(ア)-② (イ)-③ (ウ)-②	△	△		スウェーデン	スウェーデン、アメリカ、イギリスで術後以外の鎮痛に使用可
	レミフェンタニル	鎮痛	新生児を含む小児	8	2)-(イ)-1	(ア)-① (イ)-③ (ウ)-②	○	○	△		新生児から12歳の臨床データあり
	チクスメチドミジン	集中治療時の鎮静(2日以上7日間まで)、手術中使用	3歳以上	9	3)-(イ)	(ア)-① (イ)-③ (ウ)-②	○				18歳未満のデータはない
	ケタミン	神経障害性疼痛、用法追加(注腸、経口)	3歳以上	10	1)	(ア)-① (イ)-③ (ウ)-②					海外も静注製剤のみ
	ロクロニウム	麻酔(筋弛緩・静注)	新生児を含む小児	11	3)-(ア)	(ア)-② (イ)-③ (ウ)-③	△	△			0~1カ月の新生児のデータがない

「ロイコトリエン拮抗薬の小児適応外使用に対するアンケート調査」

研究分担者 日本小児皮膚科学会 秀 道広 広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学教授

研究要旨

日本小児皮膚科学会は、会員である皮膚科医、小児科医を対象に、近年増加しているアレルギー疾患治療薬であるロイコトリエン拮抗薬の適応外使用について、アンケート調査を行い、使用実態を調査した。結果、適応外年齢に対しての使用も行われており、また適応外疾患である蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、およびRSウイルス感染症に対して使用されていることがわかった。また、その使用理由に効果が他の薬剤より優れているというものが少なくないことがわかった。今後ロイコトリエン拮抗薬は適応基準を検討すべき薬剤であると考えられた。

共同研究者

佐々木りか子 りかこ皮膚科クリニック院長
岩田 力 東京家政大学教授
馬場 直子 神奈川県立こども医療センター
皮膚科部長

ト（アコレート®）の4薬剤につき、適応外年齢への使用の有無とその理由について、また、それらの薬剤を適応外疾患である、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、RSウイルス感染症に対して、使用するかどうかとその理由について聞いた。

A. 研究目的

近年、増加の一途を辿るとされる小児のアレルギー疾患に対してロイコトリエン拮抗薬は使用される頻度が増加しており、その有効性も評価されているため適応外使用の実態を調査した。

調査内容は適応外年齢に対する使用の有無とその理由、および適応外疾患であるところの蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、およびRSウイルス感染症への使用がどの程度行われているか、またその使用理由について調査した。

B. 研究方法

現在、日本小児皮膚科学会会員で、小児の臨床に携わっている皮膚科医および小児科医の会員930名に対して、郵送によりアンケート調査を行った。

調査内容は、有効成分モンテルカストナトリウム（シングレア®、キプレス®）、有効成分名ブランスカスト水和物（オノン®）、有効成分名ザフィルルカス

C. 結果

- ・適応外年齢の小児に対する使用率は、シングレア®9%、キプレス®8%、オノン®27%、アコレート®0.5%であった。
- ・どの薬剤についても、適応外年齢に対する使用理由のうち、他の治療が無効だから、効果が優れているからとする理由を合わせると、半数以上を占めた。
- ・蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、RSウイルス感染症に対する使用状況を調査した。その結果、使用している医師が選択する薬剤は各疾患ともにオノン®（ブランスカスト水和物）が約40%、シングレア®とキプレス®（モンテルカストナトリウム）を合わせて約50%であった。
- ・各疾患に対する使用理由も、他の治療が無効および効果が優れているからを合わせて半数以上を占めた。
- ・適応外年齢に使用しない理由には、薬剤の種類、

その理由ともどもどれも同等で特別な傾向はみられなかった。

- ・適応外疾患に使用しない理由は、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎では、未承認薬であることと保険診療上の問題を合わせて約40%、他の治療が優れているが20%であった。アレルギー性鼻炎では、未承認薬であることと保険診療の問題を合わせて約40%、他の治療が優れているが約25%であった。RSウイルス感染症では症例がないが約40%、未承認薬および保険診療の問題を合わせて約30%であった。
- ・以上からロイコトリエン拮抗薬は、小児診療の現場で適応外年齢の小児に対しても、また適応外疾患に対しても潜行して高率に使用されている傾向がみられる薬剤であることがわかった。

D. 考案

これらの薬剤が、実際に有効かつ副作用も少ないと判断されながら使用範囲を広げている実態は、小児診療をする医師の間では決して少なくないことが推察される。

したがって、近年のアレルギー動向を考慮すると、これらの薬剤の調査や試験はさらに必要性を増すものと考えられる。

E. 結論

ロイコトリエン拮抗薬の小児への適応年齢および適応疾患の研究はさらに進められるべきものと考えられた。

「小児外科領域における使用医薬品・使用機器の問題点」

研究分担者 日本小児外科学会 吉田 英生 千葉大学大学院医学研究院小児外科

研究要旨

小児外科領域における使用医薬品・使用機器の問題点について調査を行った。適応外使用医薬品、未承認薬、医師主導治験候補薬、診療報酬制度と医療材料の問題点等を尋ねた。候補として挙げられた医薬品の多くは、すでにサブスペシャリティ分科会が検討候補に挙げているものであった。また、昨年と同様、在宅医療の推進を妨げている事柄の改善を望む声が多かった。

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、コンパッシュ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を中心に調査を行う。

C. 結果

1) コンパッシュ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）

平成22年度より診療報酬の設定

適応：新生児遷延性肺高血圧症に対する一酸化窒素吸入療法

（アイノフロー（吸入用一酸化窒素製剤）は医薬品としての承認を受けているが、その供給機器であるアイノベントの特性から一酸化窒素の使用量に応じた償還価格の設定が困難であった。今回の適用においては、アイノフローを含めた一連のシステムとして治療時間に応じた診療報酬（技術料）を設定）

② 小児潰瘍性大腸炎 シクロスポリン

③ 神経芽腫 ピラルピシン、ダカルバジン、チオテパ

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
FDA ALERT [8/4/2009]:

FDA is requiring the manufacturers of TNF blockers to update the Boxed Warning in the prescribing information to alert healthcare professionals of an increased risk of lymphoma and other malignancies in children and adolescents treated with TNF blockers.

③ シクロスポリン：小児潰瘍性大腸炎

④ メトロニダゾール：潰瘍性大腸炎術後回腸囊炎

⑤ 低残渣経腸栄養剤：在宅経腸栄養における適応

⑥ 漢方薬：各種疾病

今回の事業仕分けに伴い、緊急電話アンケート実施：回答の得られた23施設すべてで漢方薬を処方。主な処方漢方薬は、六君子湯、大建中湯、十全大補湯、茵陳蒿湯。

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

インフリキシマブ

6) 保険制度との関係で費用が嵩み困っているディスプレイザブル製品や医療機器

- 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
栄養バッグ、経腸栄養ラインセット、経鼻胃管

D. 考案

先天性横隔膜ヘルニアに伴う肺高血圧症に対しては、平成22年度より診療報酬の算定が可能となった。しかし、症例数の多い炎症性腸疾患においては、メサラジンは小児適応が認可されたが、いまだ適応外薬品が多く、現場の診療と乖離している。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。日本小児外科学会では、診療報酬改定に向け要望書も提出してきたが、改善が見込めないのが現状である。

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。

F. 参考論文

- 1) 吉田英生 「小児外科を取り巻く環境—小児外科医療の未来像を探る」 — 医療費幸国 —
日本小児外科学会雑誌, 45:20-23, 2009

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawada M, Kondo M, Itoh S, et al.	An Evaluation of prophylactic Miconazole in very low birth weight infants by pharmacokinetics	Pediatr Infect Dis J	28	840-842	2009
伊藤進, 辻繁子	小児の薬物療法と薬の飲ませ方	臨床と研究	86	410-416	2009
伊藤進, 大久保賢介	小児オフラベル薬使用の現状と治験		50	1485-1493	2009
伊藤進	新生児の未承認・適応外使用医薬品	周産期医学	39	1627-1637	2009
河田興	フェノバルビタールナトリウム凍結乾燥製剤「ノーベルバル®」承認に至る治験の概要と添付文書情報	Neonatal Care	22	657-663	2009
伊藤進	日本小児科学会薬事委員会による小児医薬品適正使用に向けての取り組みと我が国の動向	小児科臨床	62	1615-1622	2009
板橋家頭夫, 大浦敏博, 大澤真木子, 佐地勉, 中川雅生, 中村秀文, 牧本敦, 越前宏俊, 森雅亮, 伊藤進, 吉川徳茂, 脇口宏	「降圧剤使用中の授乳について」の提案	日本小児科学会雑誌	113	1292	2009
河田興	新生児領域における医師主導治験に挑む	周産期医学	39	1639-1645	2009
大久保賢介	—新生児薬物療法の特殊性— 新生児に使用される医薬品と添加物	周産期医学	39	1653-1657	2009
Muro T, Maruyama Y, Onishi K, Saze M, Okada E, Matsuura H, Saji T	Mimicking Kawasaki disease in burned children	Report of four cases. Burns	35	594-599	2009
Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Morikawa A, Kobayashi T, Takeuchi K, Saji T, Sonobe T, Ogawa S, Miura M, Arakawa H	Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy of Kawasaki disease	Pediatr Infect Dis J	28 (6)	498-502	2009
Hirono K, Kemmotsu Y, Wittkowski H, Foell D, Saito K, Ibuki K, Watanakbe K, Watanabe S, Uese K, Kanegane H, Origasa H, Ichida F, Roth J, Miyawaki T, Saji T	Infliximab reduces cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease	Pediatr Res	65 (6)	696-701	2009
Takatsuki S, Ito Y, Takeuchi D, Hoshida H, Nakayama T, Matsuura H, Saji T	IVIg Reduced Vascular Oxidative Stress in Patients With Kawasaki Disease	Circ J	73 (7)	1315-8	2009
松裏裕行, 佐地勉	特集 肺高血圧診療の新展開 小児期の肺動脈性肺高血圧	呼吸	28 (11)	1121-1127	2009
高月晋一, 佐地勉	特集 肺動脈性肺高血圧 3. 肺動脈性肺高血圧症と先天性心疾患	血栓と循環 (別冊)	17 (3)	301-306	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
佐地勉	小児心疾患（非先天性）の侵襲的治療（カテーテル治療等を含め）	心臓	41 (8)	865-866	2009
荻野廣太郎、佐地勉、濱岡建城、菌部友良	特集 川崎病 -第33回禁忌川崎病研究会- 我が国における難治性急性期川崎病に対する infliximab 療法の現状- 3回の使用実態調査結果から-	Progress in Medicine	29	1722-1727	2009
Shintani M, Yagi H, Nakayama T, Saji T, Matsuo R	A new nonsense mutation of SMAD8 associated with pulmonary hypertension	J Med Genet	46 (5)	331-7	2009
Okamatsu C, London WB, Naranjo A, Hogarty MD, Gastier-Foster JM, Look AT, LaQuaglia M, Maris JM, Cohn S, Matthay KK, Seeger RC, Saji T, Shimada H	Clinicopathological Characteristic of Ganglioneuroma and Ganglioneuroblastoma: A Report From the CCG and COG	Pediatr Blood Cancer	53	563-569	2009
Satoh M, Aso K, Ogikubo S, Ogasawara A, Saji T	Genetic Analysis in Children with Transient Thyroid Dysfunction or Subclinical Hypothyroidism Detected on Neonatal Screening	Clin Pediatr Endocrinol	18 (4)	95-100	2009
佐地勉	アイゼンメンジャー症候群-成人先天性心疾患に伴う肺高血圧の管理-	心臓をまもる	543	12-14	2009
佐地勉、鈴木啓之、市田藤子、小林徹	川崎病急性期治療の最前線 冠動脈瘤を作らないための治療オプション	Pharma Medica	27 (3)	167-175	2009
中村秀文	小児麻酔の新たな視点-成長と発達を視野に。薬物動態と薬力学	日本臨床麻酔学会誌	29 (7)	789-796	2009
中村秀文	小児医薬品適正使用と治験。序にかえて	小児科臨床	62 (7)	1613-1614	2009
中村秀文	小児の薬の使い方-用量の基本的な考え方。In: 頻用薬・常用薬 上手に使っていますか? 日常診療でよく使う薬の使い方とそのポイント (伊藤澄信編)	日本医事新報社		280-282	2009
牧本 敦	青年急性リンパ性白血病に対して小児用レジメンを適用すべきか?	臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス		220	2009
牧本 敦	小児がん	がん化学療法・分子標的治療 update		696	2009
牧本 敦	小児がん	新臨床腫瘍学		662	2009
近藤達郎、森内浩幸	ダウン症候群患者のQOL向上のための塩酸ドネペジル療法	小児内科	41 (6)	916-918	2009
近藤達郎	Down 症候群	小児疾患診療のための病態生理 2		212-215	2009
近藤達郎、森内浩幸	ダウン症候群患者への塩酸ドネペジル療法	日本小児科学会雑誌	114	15-22	2010