

資料3

小児薬物療法検討会議 最終報告書：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

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える。

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ィー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	多剤併用又は単剤で使用 ・白血球 (急性白血球, 慢性リンパ性白血球, 慢性骨髄性白血球) ・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	成人・小児とも連日投与 3~6 mg/kg/日 (120~240mg/m ² /日)、間歇投与 (2~5日間歇) 10~15mg/kg/日 (400~600mg/m ² /日)、大量間歇投与 (21日~28日間歇) 20~40mg/kg (800~1600mg/m ²)。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。

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

文献の検索方法 (Pub Med 使用、2007年1月28日現在)

Cyclophosphamide 47,610

+ pulse 936,

+ rheumatic disease 67

+ child or pediatrics 11

[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/m²)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 抗体陽性と治療後に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(か採用された時期)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($500\text{mg}/\text{m}^2$) +[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 ($0.5\text{g}/\text{m}^2$) 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 $91\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) 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 ($2\sim 2.5$ 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 $51\text{ng}/\text{ml}$ が治療後 $33.4\text{ng}/\text{ml}$ に、トロンボモジュリン値は治療前 $82\text{ng}/\text{ml}$ が治療後 $74.6\text{ng}/\text{ml}$ 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。

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。

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>

Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, et al. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis (Review).

Trevisani VFM, Castro AA, Neves Neto JF, et al. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus (Review).

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

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

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考慮しながら使用すべきである。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。

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。

全身性血管炎:

大動脈炎症候群: 本剤について記載なし。

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。

顕微鏡的多発血管炎: 治療の詳細な記載がない。

難治性リウマチ性疾患:

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。

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。

Adolescent Rheumatology (第3版)、pp.119-120, 312-314, 1999

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。

強皮症: 本剤に関する記載はない。

全身性血管炎:

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。

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。

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。

難治性リウマチ性疾患：

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。

混合性結合組織病：本書に記載がない。

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週未満が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、帯状疱疹、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、臨床上の問題はないと考える。

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4

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 *川崎病に関するし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:米国 (「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、仏で得られている。米、英、独、仏では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	パリピズマブ	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)	パリピズマブとして体重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を超える場合には分割して投与する。	米:ハイリスク児として承認 英:未承認 独:未承認 仏:未承認	免疫不全児に対するパリピズマブ予防投与の評価を目的とした無作為比較試験は実施されていない。しかし、早産児、BPD児、CHD児などのハイリスク児においては無作為比較試験が行われ、パリピズマブ予防投与の効果が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有益性が記載されており、米国においては、免疫不全児に対してパリピ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。	易感染性の児は、RSウイルス感染症のハイリスク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	田辺三菱製薬株式会社 ラケン・スミスクライ	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・安全性について使用されている世界的なエビデンスに基づき、本薬は、英国では成人、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

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、全身麻酔剤は小児に対する用法・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し、それらの諸外国での承認状況等の情報収集と我国における使用実績を調査し、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。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、全身麻酔剤は小児での用法・用量や安全性について確立されていない。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、局所麻酔薬や催眠鎮静剤、全身麻酔剤のほとんどが適応外使用を余儀なくされている。

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、諸外国における使用状況等の情報収集と我国における使用実績を調査し、合わせて安全性について検討することを目的とした。

B. 研究方法

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。

平成20年度研究では、平成19年度研究の結果、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塩酸ミダゾラムと全身麻酔剤ディプリバンが挙げられたため、両剤について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と副作用等の有害事象を調査し、安全性について検討した。具体的には、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塩酸ミダゾラムと全身麻酔剤であるディプリバン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年度厚生労働省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。

平成21年度研究では、平成19～20年度研究の結果を踏まえて選定した小児薬物療法根拠情報収集事業の候補薬について、諸外国での添付文書、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収集を行い、合わせて小児への安全性について検討した。

(倫理面への配慮)

塩酸ミダゾラムとディプリバンに関するアンケート調査では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

平成19年度研究では、まず東京医科歯科大学歯学部附属病院薬剤部で取り扱った医薬品のなかで、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。この中から、使用を中止した場合に小児の歯科治療で制約等が発生する医薬品を選定した。その結果、表1の医薬品が抽出されたが、選択した鎮痛剤のうちアセトアミノフェンについては平成19年10月に小児の解熱・鎮痛への適応の拡大がなされており、「歯痛」への適応も確認出来たため、鎮痛薬については平成20年度以降の小児薬物療法根拠情報収集事業の候補薬から除外した。

表1. 使用を中止した場合に小児の歯科治療で制約等が発生する医薬品

1. 鎮痛剤 アセトアミノフェン、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェン
2. 催眠鎮静剤 塩酸ミダゾラム
3. 全身麻酔剤 ディプリバン

平成20年度研究では、催眠鎮静剤の塩酸ミダゾラムと全身麻酔剤であるディプリバンについて全国の大学附属病院歯科麻酔科外来および障害者歯科外来への使用実績と副作用情報についてのアンケート調査を実施した。塩酸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術前検査時に鎮静法として塩酸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で投与する方法が用いられている。したがって、製剤改良等にも課題があるためアンケート調査を実施した。また、ディプリバンについては静脈内鎮静法としても使用されているが、小児への適応がないので同様のアンケート調査を実施した。

その結果は表2の通りである。すなわち、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塩酸ミダゾラムとディプリバンの使用例はそれぞれ総数271件と358件であり、不快事項は1施設で報告されたが、重篤なものではなかった。

表2. 全国歯科大学・歯学部附属病院における小児の歯科治療でのミダゾラムとプロポフォールの使用実態
(平成20年4月～9月の6か月間)

	塩酸ミダゾラム	ディプリバン
使用例数	271	358

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%がスキヤンドネストであり、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3の4剤を選定した。

平成21年度研究では、これら4剤について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、表4、5で示す様に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。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3のような要望事項を掲げることとした。

表3. 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. ディプリバン：小児での安全性についての記載の削除
-

E. 結論

平成19～21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、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、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剤が選定され、小児薬物療法根拠情報収集事業のプライオリティリスト掲載薬品とし、あわせて要望事項を掲げた。

F. 参考文献

1. Stewart RE, Barber TK, Troutman KC, Wei SHY (eds). Pediatric Dentistry, pp. 816. CV Mosby, ST Louis, 1982
2. Wei SHY(ed). Pediatric Dentistry, pp. 156, Lea & Febiger, Philadelphia, 1988
3. Pinkham JR (ed). Pediatric Dentistry, pp. 381, WB Saunders, Philadelphia, 1994
4. Koch G, Poulsen S (eds). Pediatric Dentistry, pp. 152. Munksgaard, Copenhagen, 2001
5. 糀谷淳、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

31(4): 419, 2003 年

6. 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
31(2): 204-205, 2003 年
7. 井上美津子、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 年
8. Gilhrist F. et al. The use of intranasal midazolam in the treatment of paediatric dental patients. Anesthesia 62(12):1262-5, 2007
9. Vespasiano M. et al. Propofol sedation: intensivists' experience with 7304 cases in a children's hospital. Pediatrics

表4. 小児への局所麻酔薬の承認国とその情報

医薬品名	要望学会	対象国	添付文書 ファイル形 式	リンク/電 子媒体の 有無	適応症の 有無	成分名	商品名	会社名	適応症	用法・用量	小児で特記 事項(小児 の項 (Special Populations 等), 使用 上の注意, 枠囲み警 告, 警告, 禁忌)	安全性は 確立され ていないと の記載	その他小 児に関する 記載	禁忌の記 載
塩酸リドカ イン・エピ ネフリン	日本小児 歯科学会	米 国	PDF	http://www.dentsply.com/assets/DEU/pi_xylocaine.pdf	あり	Lidocaine Hydrochlor ide	Xylocaine	AstraZene ca	歯科にお ける浸潤 麻酔およ び末梢神 経ブロック	10歳以下の小 児では1〜数 歯の場合、18- 20mg以上投 与が必要なこ とは稀である。 小児最大投与 量は7mg/kgを 超えてはならな い。	なし	なし	なし	なし
塩酸メピ バカイン	日本小児 歯科学会	米 国	PDF	http://www.septodontinc.com/home/Portal/septodontUS/document/scandbo23insert.pdf	あり	Mepivacai ne Hydrochlor ide	Scandones Septodont USA	Septodont USA	歯科にお ける小児成 人の浸潤 麻酔およ び神経ブ ロック	小児最大投与 量:(体重(ポ ンド)/150)×成 人の推奨最大 投与量 (400mg)	幼児は最小 用量を使用	なし	なし	なし

表5. 小児への全身麻酔薬の承認国とその情報

医薬品名	要望学会	対象国	添付文書 ファイル形 式	リンク/電 子媒体の 有無	適応症の 有無	成分名	商品名	会社名	適応症	用法・用量	小児で特記 すべき記載 事項(小児 の項 (Special Populations 等), 使用 上の注意, 枠囲み警 告, 警告, 禁忌)	安全性は 確立され ていないと の記載	その他小 児に関する 記載	禁忌の記 載
塩酸ミダゾ ラム	日本小児 歯科学会	米 国	HTM	http://www. rxlist.co m/midazol am- injection- drug.htm	あり	Midazolam Hydrochlor ide	Midazolam Injection	Sandoz	術前・術中 の静脈内 鎮静法お よび、全身 麻酔の導 入・維持	小児への体 重当たり の投与量 は一般に 成人より 多めにな る。60歳 以下の健 康成人で は0.02~ 0.05mg/ kgを2分 以上かけて 投与し、 必要に応 じて初回 量の半量 ないし同 量を2分 以上間を 空けて投 与する。	なし	なし	なし	なし
ディプリバ ン	日本小児 歯科学会	米 国	HTM	http://www. rxlist.co m/diprivan -drug.htm	あり	Diprivan	Propofol	AstraZene ca	小児の全 身麻酔の 導入(3歳 以上)およ び維持(生 後2か月 以上)	3~16歳の 健康小児 の全身麻 酔導入で は2.5~ 3.5mg/ kgを20~ 30秒か けて投与 する。2 か月~1 6歳の健 康小児の 全身麻酔 維持では 125~300 mcg/kg/ minを投 与する。	なし	なし	なし	なし
ディプリバ ン	日本小児 歯科学会	英 国	HTM	http://em c.medicin es.org.uk/ medicines/ 2275/SPC 2275/SPC 1%25/ Diprivan+	あり	Diprivan	Propofol	AstraZene ca	小児の全 身麻酔の 導入(3歳 以上)およ び維持(生 後2か月 以上)	8歳以上の 健康小児 の全身麻 酔導入で は2.5/8歳 以下の小 児では少 量増量す る必要が ある。SAS グレード の3と4は 投与量を 減ずること が推奨さ れる。健康 小児の全 身麻酔維 持では9 ~15 mg/ kg/hを投 与する。3 歳以下の 小児では 多少増量 する必要 があるか もしれな い。	Diprivan 1% の使用は生 後1か月以 下の小児に は推奨され ない。	なし	なし	なし

「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成果は医師主導治験により、フェンタニルの小児適応が加わったことである。そして3年間にわたりプライオリティリストを検討してきた。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 は小児術中輸液として導入が早期に望まれる製剤であり、治験予定である。

研究協力者

阪井 裕一 国立成育医療センター
羽鳥 文磨 国立成育医療センター

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2年間にわたり、委員間で検討しリストを再構成した。

C. 結果

フェンタニル（注射）については、平成 19 年 8 月に医師主導の臨床治験を完了し、小児への適応が拡大された。それに伴い、リストの見直しを小児麻酔学会薬事委員会で行った。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、3年間にわたり調整を行った（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、平成 20 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

小児麻酔領域に於ける適応外医薬品に関する平成19年度の研究の成果は、フェンタニルについての医師主導の臨床治験が完了したことである。その結果、平成19年8月に小児に対する適応が承認され、小児麻酔領域における適応外医薬品の問題が一步解決に近づいた。

平成20年度、21年度は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。また術中に膠質輸液製剤がアルブミン製剤の使用削減にもかかわり、有用性と安全性を早急に確かめる必要性がわかった。

E. 結論

小児麻酔分野で使用されている医薬品のうちフェンタニルは小児での適応が加わり、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、2年間にわたり働きかけを継続している。また膠質輸液製剤の小児での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
	バンブレシシ	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
	レミアンタニル	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
	デクスメタドミン	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

日本小児麻酔学会