

ビズマブの払い戻しに関するガイドラインでは、慢性肺疾患に易感染性児を含めている。

3. NHS Mid Essex Locality の 2008 年の方針書では、乳児の RSV 感染予防に対するパリビズマブの使用については、2 歳未満で重度の先天性免疫不全(SCID、重度 AIDS)はパリビズマブの適格例としている。
4. Cigna 社の 2008 年の医療費保険方針では、RSV 流行期の開始時に 24 カ月齢以下で重度の免疫不全がみられる小児に対して保険を適用している。
5. Blue Cross Blue Shield 社テネシー支部の医療費方針マニュアルでは、テネシー州の法律は米国食品医薬品局(FDA)の承認を得た医薬品の適用外使用は、使用が癌、AIDS や冠動脈疾患などの生命が脅かされる疾患に関連しており、標準的な参照資料(定款で米国薬局方医薬品情報、米国医師会医薬品評価および American Hospital Formulary Service (AHFS, 米国病院薬剤処方研究会)の医薬品情報 (Drug Information)と規定)または医学論文で認められている場合は保険を適用すると記載している。
6. Health Alliance 社(イリノイ州アーバナ)のパリビズマブの保険適用ガイドラインでは、2 歳未満で重度の免疫不全(例：重度獲得性免疫不全症候群の重症複合免疫不全症)がみられる小児は、保険適用基準を満たすとしている。
7. Medical Mutual Group of Ohio は、「2 歳以上で重度の免疫不全の患者」(例：HIV、重症複合免疫不全症または臓器移植)における RSV による重篤な下気道疾患の予防のためのパリビズマブの使用は保険を適用するとしている。
8. Maryland Medicaid Pharmacy Program(メリーランド州のメディケイド薬局プログラム)では、「2 歳未満で重度の免疫不全(例：重症複合免疫不全症または重度獲得性免疫不全症候群)を有し、予防療法が有益と考えられる乳幼児」がシナジスの支払いの承認に関する 6 項目の臨床基準の 1 項目として記載されている。
9. 2003 年のカリフォルニア州保健局(California Department of Health Services)は、カリフォルニア郡の California Children's Services (CCS)のパリビズマブの適用を認める条件一覧を改訂した。パリビズマブの適用方針には「パリビズマブは、一部の CCS 適格乳児と重度免疫不全疾患の患児に対しては CCS プログラムの給付対象とする」としている。
10. Iowa Medicaid Enterprise (アイオワメディケイド事業)・アイオワ州福祉局(Iowa Department of Human Services)の Prescribed Drug Provider Manual(処方薬供給者マニュアル)には、パリビズマブの使用については事前の許可が必要で、下記の基準に適合する患者には支払いを考慮するとあり、項目には投与開始時に 24 カ月齢未満で、重度の免疫不全(例：重症複合免疫不全症または進行性獲得性免疫不全症候群)がある。
11. Medical Mutual Group of Ohio は、2 歳以上の重度免疫不全を有する患者(例として臓器移植例を挙げている)における重篤な RSV 下気道感染症の予防薬としてのパリビズマブの投与に対して保険を適用している。

用法・用量	パリビズマブとして体重1 kg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1 mL を超える場合には分割して投与する。
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	<p>(1)無作為化比較試験等の公表論文（論文ごと） なし</p> <p>(2)教科書等（標準的治療としての記載のあるものごと） なし</p> <p>(3)peer review journal の総説、メタアナリシス（総説等ごと）</p> <p>1. Thomas NJ, Hohenbeak CS, Ceneviva GD, Geskey JM, young MJ. Palivizumab prophylaxis to prevent respiratory syncytial virus mortality after pediatric bone marrow transplantation. <i>Journal of Pediatric Hematology Oncology</i> 2007;29(4):227-232</p> <ul style="list-style-type: none"> 呼吸器合併症が移植関連死亡の原因の10～40%を占めるとされるが、骨髄移植後の免疫低下時にRSウイルスに起因する死亡率および罹患率をパリビズマブが改善するエビデンスが得られていない。今回、decision analysis モデルを用いた解析を行った。このモデルを用いた解析で、パリビズマブの投与を受けた骨髄移植例の生存率は83%から92%と10ポイント上昇した。 <p>2. Manzoni P, Leonessa ML, Farina D, Gomirato G. Respiratory syncytial virus infection and prophylaxis with palivizumab in immunosuppressed children: the experience of a large Italian neonatal care setting. <i>Pediatric Transplantation</i> 2007;11(4):456-457</p> <ul style="list-style-type: none"> Blanchard の論文に対するコメントで、パリビズマブ使用経験を報告。著者は、第三次新生児集中治療施設に勤務し、年間平均4200例を担当している。過去6年間にRSV感染リスクの高い乳児512例の治療を行い、免疫不全の新生児4例にパリビズマブを投与したところRSV感染は生じず、コンプライアンスは良好で副作用はなかった。 <p>3. Georgescu G, Chemaly RF. Palivizumab: where to from here? <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> 2009;9(1):139-147</p> <ul style="list-style-type: none"> 易感染性例におけるRSVに関する総説。造血幹細胞移植例などの高度免疫抑制例では、RSVは重大な合併症や死亡を誘発する可能性がある。易感染性の乳児におけるRSV感染予防はきわめて重要で、パリビズマブ投与は予防戦略としてニーズを満たす可能性がある。パリビズマブはハイリスク児に対して、重症下気道感染を抑制する。易感染性例にとってもとても安全なプロファイルを持ち、RSV感染症予防として有益である。米国移植学会(American Society of Transplantations)はRSV流行期に移植治療を受けた1歳未満の小児に対し予防的免疫療法を行うことを支持している。 <p>4. Blanchard SS, Gerrek M, Siegel C, Czinn SJ. Significant morbidity associated with RSV infection in immunosuppressed children following liver transplantation:</p>

case report and discussion regarding need of routine prophylaxis. *Pediatric Transplantation* 2006;10(7):826-829

- 2例の肝移植後の免疫不全児の重症RSV感染症例を報告。移植2ヶ月後の8カ月齢の小児と、移植10ヶ月後の20カ月齢の小児に関する報告。著者らは、臓器移植施設において無作為化試験を行い、24カ月齢未満の移植例におけるパリーブズマブのRSV疾患予防効果を検討すべきと述べている。院内感染予防になることも考慮すべきである。

5. Krilov LR. Palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus disease. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2002;2(7):763-769

- パリーブズマブの総説。先天性免疫不全やCFなどの高リスク群ではシナジスの予防投与が効果的かもしれない。

6. Michaels MG, Fonseca-Aten M, Green M et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis: a survey of pediatric solid organ transplant centers. *Pediatr Transplant* 2009; 13849:451-456

- Michaelsらは、臓器移植の候補者に対するパリーブズマブの使用状況を調査した。108の臓器移植プログラムに対して調査用紙を送付、67のプログラムから回答が得られた。49%のプログラム(33/67)がRSV予防療法を行っていた。

7. Blanchard SS, Gerrek M, Siegel C, Czinn SJ. Significant morbidity associated with RSV infection in immunosuppressed children following liver transplantation: case report and discussion regarding need of routine prophylaxis. *Pediatric Transplantation* 2006;10(7):826-829

- 2例の症例報告。移植の2ヶ月後の8カ月齢の小児と、移植10ヶ月後の20カ月齢の小児に関する報告。著者らは、臓器移植施設において無作為化試験を行い、24カ月齢未満の移植例におけるパリーブズマブのRSV疾患予防効果を検討すべきと述べている。

8. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respiratory Care* 2003;48(3)209-233

- RSV感染症に関する総説。易感染性小児(白血病に対する化学療法、移植後、HIV感染、複合免疫不全症)では、重度のRSV感染症のリスクが高く、ウイルス排出も多い。治療内容について述べられ、パリーブズマブの言及もあるが、易感染性例に対する正式な推奨は示されていない。

9. Robinson RF, Nahata MC. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin and palivizumab for prevention of RSV infection. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2000;57(3):259-264

- RSVとパリーブズマブに関する総説。高リスク例に易感染性例を含むとしている。現在得られる文献からは、易感染性例における予防を明示的に推奨することは不可能。

(4)学会又は組織・機構の診療ガイドライン (ガイドラインごと)

1.本邦におけるパリーブズマブ投与のガイドライン

日本未熟児新生児学会、日本小児感染症学会、日本小児呼吸器学会の推薦を受け構成された「パリーブズマブ使用に関するガイドライン作成検討委員会」は、「本邦におけるパリーブズマブの使用に関するガイドライン」にて下記に推奨している。

「悪性腫瘍に対する化学療法により免疫不全にある小児や HIV 感染症を有する小児は、RSV 下気道感染症のハイリスク・グループであると報告されているが、パリーブ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、免疫不全状態の小児に対する当別な指針は提示できないものの、重度の免疫不全を認める小児（重度の複合免疫不全または重度の後天性免疫不全症候群/HIV 感染症等）は、その効果が期待できることから、パリーブズマブによる予防投与を考慮してもよい。」（日本小児科学会雑誌 2002;1288-1292）

2.American Academy of Pediatrics (米国小児科学会)と同学会の感染症委員会は、RSV に関する推奨事項として

「易感染性児を対象としてパリーブズマブの予防的投与を検討する無作為化試験は行われていない。易感染性児に対する推奨は行えないが、重度の免疫不全(例：重症複合免疫不全症および進行性獲得性免疫不全症候群)を呈する乳幼児は予防投与が有益と考えられる」としている。(RED Book2006,560-567)

3. ワクチンと予防接種に関する英国保健省合同委員会の 2002 年 6 月 25 日の議事録では[英国、2002 年]、2 歳未満で重度の先天性免疫不全を有する小児に対してパリーブズマブの予防的投与を推奨すべきとの勧告を承認した。

http://www.dh.gov.uk/ab/JCVI/DH_095044

4. 英国では、Newcastle Upon Tyne 病院の NHS Foundation Trust (NHS 財団トラスト)がパリーブズマブの使用に関するガイドラインを作成した。2008 年 9 月に改訂された Protocol for Use of Palivizumab in Newcastle Acute Hospitals NHS Trust (ニューキャッスル急性期病院 NHS トラストにおけるパリーブズマブの使用基準)では、RSV 陽性のドナーから骨髄移植を受けた小児には、パリーブズマブ予防療法を考慮すべきとしている。

<http://www.newcastle-hospitals.org.uk/downloads/clinicalguidelines/Childrens%20Services/Palivizumab2008.pdf>

(5)(1)から(4)を踏まえたエビデンスレベルの総合的な評価

免疫不全児に対するパリーブ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 児などのハイリスク児においては無作為化比較試験が行われ、パリーブ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ーブ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。

(6)追加すべき試験の種類とその実施方法案

免疫不全児に対するパリーブズマブの無作為化比較試験は実施されていないが、パリーブズマブ

	<p>ブの有効性、安全性は十分予想される。2歳以下の各疾患の母集団が少ないこと、ハイリスク児でありシナジスの効果がすでにある程度実証されていることを考慮すると、無作為化比較試験を行うことは現実的に難しい。</p> <p>本邦においては、パリビズマブ投与を希望する患児を登録し、レトロスペクティブに有効性、安全性を評価することが望まれる。</p>
<p>医療上の必要性に係る基準への該当性</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>パリビズマブの適応拡大の候補として、原発性（重症複合型免疫不全症等）、および続発性免疫不全症（HIV感染、化学療法、骨髄移植、大量ステロイド治療等）がある。</p> <p>易感染性小児では、RSV感染症が重症化するリスクが高く、ウイルスの滞在も長くなることがあるため、院内感染のリスクも考慮する必要がある(Black CP. 2003)。RSウイルスに感染し重症化した場合、呼吸管理などの対症療法のみで有効な治療法がなく、ときに致死的な疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>RSVに対するワクチンや治療薬が存在しない現状においては、パリビズマブが唯一の重症化予防の手段である。</p> <p>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。</p> <p>すみやかに、本剤の使用が可能になることを希望する。</p>

「小児歯科領域における適応外使用医薬品に関する研究」

研究分担者 日本小児歯科学会 高木 裕三 東京医科歯科大学 小児歯科学分野

研究要旨

小児歯科領域では小児での用法・用量や安全性が確立されていないものや、歯科保険適応となっていない医薬品が少なからず使用されている。これらの中には日常的に使用されているものも含まれており、使用を中止した場合には小児歯科診療全体に重大な制約が発生するものもある。

本年度研究では、小児歯科領域で適応外使用されている医薬品、あるいは適応外使用を希望する医薬品について調査・抽出し、それらへの対応を検討する。

研究協力者

橋本 吉明 東京医科歯科大学大学院

藤田 晴子 東京医科歯科大学大学院

これらの医薬品の中から必要度の高いものを選び、リストを作成する。

A. 研究目的

小児歯科領域では歯科疾患の治療に局所麻酔薬や催眠鎮静剤は不可欠であるが、国内で使用されているものは全て添付文書に小児での用法・用量や安全性が記載されておらず、適応外使用を余儀なくされている。また抗菌剤や鎮痛剤では歯科疾患への保険適応となっているものが少なく、限られた医薬品での対応を余儀なくされており、年齢や身体状況によっては処方困難である等、問題が生じる可能性が大きい。

本年度研究では、小児歯科領域で適応外使用されている医薬品、あるいは適応外使用を希望する医薬品について調査・抽出し、それらへの対応を検討する。

B. 研究方法

まず、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、歯科保険適応となっていないものを抽出するとともに、薬事に関する委員会委員を対象に、剤形によって小児歯科診療現場で適応外使用を希望するものを調査し、そ

C. 研究結果

本年度は、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。また、薬事に関する学会委員会委員を対象に、患児の年齢や身体状況によって投薬が困難である医薬品の代替として、歯科保険適応となっていない医薬品の適応外使用を希望するものを調査し、この中から、必要度の高いものを選択した。

その結果、別表の医薬品 14 品目を抽出した。これらの医薬品のうち、小児の用法・用量や安全性が確立していないものが 4 品目（フルピプロフェン、リドカイン塗布剤、塩酸リドカインカートリッジ、塩酸メピバカインカートリッジ）で、保険適応拡大を希望するものが 10 品目であった。保険適応拡大を希望するものには、歯科保険適応となっている薬剤の剤形が錠剤や細粒に限られており、これらが飲めない患児に投与する代替剤としてシロップ剤 3 種（クラリスドライシロップ、カロナールシロップ、ポンタールシロップ）と坐薬 2 種（アンヒバ坐薬小

児用、ダイアップ坐薬)が含まれていた。これらは何れも菌性感染や歯痛などの適応疾病拡大もあわせて希望するものである。その他に適応疾患拡大を希望するものとして、菌性感染が3種(クラリス錠、フロモックス細粒、セフゾン細粒)で、その他1種(フッ化ナトリウム)であった。

D. 考察

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の候補薬としては、小児歯科の日常臨床の中で広く恒常的に使用されている以下に挙げた歯科用局所麻酔剤2剤と催眠鎮静剤2剤を既に選定しており、平成23年度以降もエビデンス評価を継続する。一方、今回抽出された保険適応拡大を希望する医薬品については緊急性はやや低いが、日常の小児歯科診療で医薬品の適正使用を行う上では重要な医薬品である事から、平成23年度研究でこれらの使用実態の調査を計画する。

表1. 2009年度プライオリティリスト
掲載薬剤

1. 塩酸リドカイン・エピネフリン
 2. 塩酸メピバカイン
 3. 塩酸ミダゾラム
 4. デイプリバン
-

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、歯科保険適応となっていないものを抽出するとともに、薬事に関する委員会委員を対象に、剤形によって小児歯科診療現場で適応外使用を希望するものを調査したところ、14品目が抽出された。これらのうち、プライオリティリストに掲載した4剤以外のものについて平成23年度に使用実態の調査を計画する。

別紙：小児歯科領域で適応外使用を希望する医薬品

内注外	薬効分類番号等	成分名	医薬品名	現行の主な適応症	適応外使用例	薬理作用	年間推定患者数	備考	
内	614	マクロライド系	アジスロマイシン	ジスロマック細粒小児用	咽頭・喉頭炎、扁桃炎、中耳炎	心疾患予防投薬	抗菌作用	約2,000人	AHAによる細菌性心内膜炎の予防勧告
内	614	マクロライド系	クラリスロマイシン	クラリス錠50,200小児用	咽頭・喉頭炎、扁桃炎、中耳炎	菌性感染	抗菌作用	約10,000人	他の抗菌薬が有効でない小児への対応の為
内	614	マクロライド系	クラリスロマイシン	クラリスドライシロップ10%小児用	咽頭・喉頭炎、扁桃炎、中耳炎	菌性感染	抗菌作用	約24,000人	錠剤、細粒が飲めない小児への対応のため
内	614	セフェム系	セフカベン	フロモックス小児用細粒100mg	咽頭・喉頭炎、扁桃炎、中耳炎、副鼻腔炎	菌性感染	抗菌作用	約10,000人	他の抗菌薬が有効でない小児への対応の為
内	614	セフェム系	セフジニル	セフゾン細粒小児用10%	咽頭・喉頭炎、扁桃炎、中耳炎、副鼻腔炎	菌性感染	抗菌作用	約10,000人	他の抗菌薬が有効でない小児への対応の為
内	114	フルルビプロフェン	フルルビプロフェン	フロベン顆粒8%	歯髄炎、歯根膜炎、抜歯並びに歯科領域における小手術後の鎮痛・消炎	小児適用	歯髄炎、歯根膜炎、抜歯並びに歯科領域における小手術後の鎮痛・消炎	約10,000人	成人への用法・容量は確立されているが、小児への対応がないため
内	114	アセトアミノフェン	アセトアミノフェン	カロナルシロップ2%	解熱、鎮痛	歯痛	解熱、鎮痛作用	約100,000人	錠剤、細粒が飲めない小児への対応のため
坐	114	アセトアミノフェン	アセトアミノフェン	アンヒバ坐剤小児用	解熱、鎮痛	歯痛	解熱、鎮痛作用	約10,000人	錠剤、細粒が飲めない小児への対応のため
内	114	メフェナム酸	メフェナム酸	ボンタールシロップ3.25%	解熱、鎮痛	歯痛	解熱、鎮痛作用	約10,000人	錠剤、細粒が飲めない小児への対応のため
坐	112	ジアゼパム	ジアゼパム	ダイアップ坐薬4,6,10	熱性けいれん、てんかん発作	神経症における不安、緊張、うつ	マイナートランキライザー	約1,500人	
外	279	その他の口腔用薬	5%フッ化ナトリウム	Fパニッシュ歯科用5%、ダイヤデント歯科用ゲル5%	象牙質知覚過敏鈍麻剤	齲蝕予防	エナメル初期脱灰部再石灰化、フッ素による一般的齲蝕予防効果	約500,000人	欧米でフッ化物の局所応用のスタンダードとして使用されているDuraphatの成分はほぼ同一である。
外	121	局所麻酔剤	リドカイン	リドカイン貼付剤：ペンレス	静脈留置針穿刺時の疼痛の緩和	口腔内浸潤麻酔時の疼痛の緩和	リドカインによる粘膜の麻痺	約500,000人	歯科関係の雑誌などで有効であるとする経験例(保護者の承諾を得て実施)が記載されている。
注	121	局所麻酔剤	塩酸リドカイン	キシロカイン・カートリッジ	伝達麻酔、浸潤麻酔	小児の歯科治療時の除痛。小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので、保険で査定される可能性が高い等の問題	局所麻酔作用	約10,000,000人	欧米の多くの小児歯科学の教科書に小児の使用法の記載がある。

「小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究」

研究分担者 日本小児麻酔学会 鈴木 康之 国立成育医療研究センター 手術集中治療部

研究要旨

日本麻酔科学会が制定している医薬品のガイドラインで小児における適応およびエビデンスについて検討した。その結果、64%で小児での適応についての記載があり、約半数で小児のエビデンスが示されていた。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 は小児での早期導入が望まれる製剤であり多施設共同の治験が進行中で、50mL/kg の大量投与の小児適応の承認が望まれる。

研究協力者

橋本 学 国立成育医療研究センター
手術集中治療部
糟谷 周吾 国立成育医療研究センター
手術集中治療部

A. 研究目的

日本麻酔科学会は適切な麻酔医療の提供を目的として、いくつかのガイドラインを制定している。そのうち医薬品ガイドラインに示された品目のうち小児の適応および小児のエビデンスの記載についての検討をおこなった。

B. 研究方法

日本麻酔科学会が出している麻酔薬、麻酔関連薬使用ガイドラインが2009年11月に改定され、第3版となった。そこから小児の使用、適応についての記載を抽出し、そのエビデンスを確認した。

C. 結果

第3版の改訂にともない新規に加えられた品目では筋弛緩の拮抗薬であるスガマデクスナトリウムがあり、小児の適応および投与量のエビデンスが示されていた。催眠鎮静薬では16品目のうち13品目の薬品について小児適応の記載があり、そのうちエビデンスの記載があったものがデックスメドミディ

ン、フルマゼニル、ミダゾラムの3品目のみであった。鎮痛薬、拮抗薬では19品目中12品目で小児の適応の記載があり、その中でエビデンス記載のあるのは10品目（オキシコドン、ナロキソン、塩酸ベチジン、塩酸ペンタゾシン、クエン酸フェンタニル、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、ブトスファロール酒石酸塩、フルルピプロフェンアキセチル）であった。静脈麻酔薬においては5品目中ケタミン、デックスメドミディン、ドロペリドール、プロポフォールの4品目で小児の適応の記載があり、エビデンスは4品目全部で示されていた。吸入麻酔薬の分類では9品目のうち小児適応およびエビデンスが示されているものは6品目（笑気、セボフルラン、イソフルラン、ハロタン、一酸化窒素、酸素）であった。筋弛緩薬・拮抗薬の分類においては、8品目中5品目で小児の適応が示されており、エビデンスの記載のあるものがエドロホニウム、スキサメトニウム、パンクロニウム、ベクロニウム、ロクロニウムの5品目であった。輸液・電解質液においては13製剤のうち、小児の適応が示されていたものが10製剤であり、エビデンスが示されていたものがグリセリン、ナトリウム製剤、D-マンニトールの3製剤であった。循環作動薬では40品目のうち、23品目で小児の適応の記載があり、そのうちエビデンスの記載のあるものは硫酸アトロピン、アミノフイリン水和物、アルプロスタジル、イソプレナリン

塩酸塩、エスモロール塩酸塩、エチレフリン塩酸塩、オルプリノン塩酸塩水和物、ジゴキシン、ジルチアゼム塩酸塩、ドブタミン塩酸塩、トラゾリン塩酸塩、ニカルジピン塩酸塩、フェントラミンメシル酸塩、硫酸マグネシウム、メキシレチンの 15 品目であった。

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 は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、膠漆輸液製剤の利点として、アルブミン製剤の使用量を削減することになる。また、抗炎症作用が期待でき、小児麻酔領域での有用性が期待されている。現在、小児を含めた多施設共同試験を施行し、データの整理中であり、我が国での早期の適応承認がのぞまれる。

D. 考案

諸外国ではエビデンスに基づいて承認されており、すでに一般的に使用されて時間が経過した医薬品であっても、日本での認可が認められていないものがある。また、効能効果における適応範囲も一度決められた添付文書の内容の改定は容易なものではない。日本麻酔科学会においては、適応外使用に関して明確な根拠を与えるという意味においてガイドラインの位置づけは添付文書に匹敵する重要なよりどころであるとしている。今回の調査では、麻酔関連の薬品において、95 品目中の 61 品目(64.2%)で小児適応について記載されおり、44 品目(46.3%)において小児のエビデンスが記載されていた。この数値は小児のエビデンスの記載が比較的多いことを示している。また、本年中に小児麻酔で用いられる薬品について更に改訂を付け加える予定であり、それにより更に小児のエビデンスが多く示されることが推察される。

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。昨年より膠質輸液製剤の有用性と安全性を我が国で多施設共同試験を開始し、現在そのデータ整理中である。

E. 結論

小児麻酔分野で使用されている医薬品のうち 64%の薬品で小児の適応が示されており、約半数の薬品で小児のエビデンスが示されていた。また、膠質輸液製剤の小児における多施設共同試験を施行し、現在データの整理中である。

F. 参考論文

- 1) 日本麻酔科学会ホームページ指針・ガイドライン
<http://www.anesth.or.jp/guide/index.html>
- 2) 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
- 3) Hanart C: Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery : Albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4: *Crit Care Med* 37:696-701: 2009

「乾燥肌に由来するかゆみに対して保湿剤は有効か？」

研究分担者 日本小児皮膚科学会 高森 建二 順天堂大学医学部附属浦安病院
順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所

研究要旨

アトピー性皮膚炎のかゆみは抗ヒスタミン薬が奏功しない難治性のかゆみである。抗ヒスタミン薬抵抗性かゆみの原因の一つに神経線維の表皮内侵入の増加があり、このことがアトピー性皮膚炎に特徴的な皮膚過敏性の原因となっている。アトピー性皮膚炎の基本的病態は皮膚の乾燥である。皮膚の乾燥はバリア異常を惹起し、かゆみを誘発する。この病態を改善すべく、保湿剤の外用が日常診療において頻用されている。本研究においては、アトピー性皮膚炎に特徴的な皮膚の乾燥に由来するかゆみに対する保湿剤の効果を、表皮内神経線維に対する作用を見ることにより検討した。その結果、通常使用されている保湿剤（ワセリン、ヘパリノイド）は表皮内への神経線維の伸長を抑制することが示され、乾燥に由来するかゆみなどの皮膚過敏性を抑制することが示された。

共同研究者

根木 治 順天堂大学医学部附属浦安病院
皮膚科、同環境医学研究所
加茂 敦子 順天堂大学大学院環境医学研究所
佐々木りか子 りか子皮膚科クリニック

ス分子（NGF、セマフォリンなど）により制御されていることから、これら因子が保湿剤外用により影響されるかどうかも併せて検討する。

B. 研究方法

1) アトピー性皮膚炎の基本病態であるドライスキモデルマウスの作成

10 週齢の ICR マウス背部を除毛後、同部位にアセトンを含ませたコットンを 5 分間塗布し、皮脂を除去することにより急性ドライスキマウスを作成した。コントロール群には滅菌水を使用した。

2) アセトン処理後の TEWL と SC hydration の変化の測定

TEWL（経皮水分蒸散量）と SC hydration（角質水分量）は、アセトン処理後経時的に TEWAMETER TM210（Couragel & Khazawa, Cologne 社製）を用いて測定した。

3) 神経線維の染色

神経線維の染色は経時的に採取した皮膚を凍

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎のかゆみは抗ヒスタミン薬が奏功しない難治性のかゆみである。抗ヒスタミン薬抵抗性かゆみの原因の一つに神経線維の表皮内侵入の増加があり、このことがアトピー性皮膚炎に特徴的な皮膚過敏性の原因となっている。アトピー性皮膚炎の基本的病態は皮膚の乾燥である。皮膚の乾燥はバリア異常を惹起し、かゆみを誘発する。この病態を改善すべく、保湿剤の外用が日常診療において頻用されている。本研究においては、アトピー性皮膚炎に特徴的な皮膚の乾燥に由来するかゆみに対する保湿剤の有効性を、表皮内神経線維に対する効果を見ることにより検討する。神経線維の表皮内侵入は神経ガイドン

結切片を作成し、クライオスタットにて8 μ のブロックに分け、抗 PGP 9.5 抗体にて染色した。染色したサンプルはレーザー顕微鏡にて顕鏡した。

4) NGF と セマフォリン(Sema 3A) の染色

NGF と Sema3A の染色は抗 NGF 抗体と抗 Sema3A 抗体を用いて行われた。発現の程度は蛍光強度を測定することにより行った。

5) 神経線維の表皮内侵入に及ぼす保湿剤の効果

アセトン処理 24 時間後の表皮内神経線維増生途中に、外用剤（ワセリン、ヘパリノイド、ステロイド軟膏）を 100mg/site 1 回塗布し、その 24 時間後に皮膚を採取し、組織学的検索（神経線維、NGF, Sema 3A）を行った。

6) 保湿薬としてヘパリノイド（ヒルドイドソフト）とワセリンを、対照薬としてステロイド軟膏の吉草酸ベタメサゾン軟膏（リンデロンV軟膏）を用いた。

C. 結果

1. ドライスキンモデルの作成

アセトン処理後経時的に測定した TEWL（経皮水分蒸散量）は経時的に増加し、処理 1 時間後に最大に達し、その後徐々に減少、処理 48 時間後には正常レベルに回復した。一方、SC hydration(角層水分量)はアセトン処理後、経時的に減少し、処理 1 時間後にピークに達し、その後徐々に増加し、48 時間後には正常レベルまで回復した。このことは本モデルが急性ドライスキンモデルとして使用できることを示している。本モデルを用いて以下の実験を行った。

2. ドライスキンモデルマウスにおける表皮内神経線維の分布

表皮内神経線維数はアセトン処理後の時間とともに増加し、処理 48 時間後にピークに達し、その後徐々に減少して 1 週間後には正常レベルに回復した。このことは、神経線維の表皮内侵入は角層のバリア異常に比例して増減することを示している。

3. ドライスキンモデルマウスの表皮における NGF と Sema 3A の発現

アセトン処理後の表皮における神経伸長因子 NGF と神経反発因子 Sema 3A の発現を経時的に測定した。NGF レベルは時間と共に増加し、Sema 3A レベルは時間と共に減少した。

この結果は神経線維の表皮内侵入が NGF と Sema3A のバランスにより制御されていることを示している。

4. 神経線維の表皮内侵入に及ぼす外用治療効果の検討

表皮内神経線維数は無処置群では 1 視野あたり 20.4 ± 2.3 、ワセリン群では 13.9 ± 3.3 、ヘパリノイド群では 12.2 ± 4.0 、吉草酸ベタメサゾン軟膏群では 14.0 ± 2.8 と三者とも無処置群に比較して有意に表皮内神経侵入を抑制した。

5. 表皮における NGF, Sema3A 発現に及ぼす外用剤の効果の検討

NGF の発現(NGF,FI/ μm^2)は無処置群 1 ± 0.1 、ワセリン群 0.8 ± 0.1 、ヘパリノイド群 0.6 ± 0.1 、吉草酸ベタメサゾン軟膏群 0.6 ± 0.1 と 3 群とも減少傾向を示したが、ヘパリノイド群と吉草酸ベタメサゾン軟膏群で有意な NGF 発現の減少が認められた。しかし、予想された Sema 3A の増加は 3 群とも認められず、外用による効果は認められなかった。

D. 考案

アトピー性皮膚炎のかゆみの特徴は軽微な刺激に容易に反応してかゆみが誘発されること (alloknesis)、軽微なかゆみ刺激で過剰に強いかゆみが誘発されること (hyperknesis)、痛み刺激がかゆみとなること、抗ヒスタミン薬に抵抗性を示すこと、である。これら、特に前 2 つは皮膚のかゆみ過敏状態に由来している。一般に乾燥肌はかゆみ過敏を示すことが知られている。その原因の一つに神経線維の表皮内侵入がある。また皮膚の乾燥はバリア異常を惹起する。乾燥肌に由来するかゆみは抗ヒスタミン薬抵抗性の難治性かゆみで

あり、その原因として増生した表皮内神経線維の外部からの直接刺激がある。この場合、ヒスタミンはかゆみ発生に関与していないので抗ヒスタミン薬は奏功しないことになる。乾燥肌はアトピー性皮膚炎の基本的な病態である。アトピー性皮膚炎をはじめとする乾燥肌を呈する疾患では神経線維の表皮内侵入が認められ、抗ヒスタミン薬抵抗性の難治性かゆみが認められる。

一般に乾燥肌のかゆみに対して保湿剤が使用され、その有効性が宣伝されているが、その痒み抑制メカニズムは明らかではない。そこで、乾燥肌のモデルマウスを作製し、表皮内神経線維の侵入に対する保湿剤の効果を検討した。結果の項で示したように、保湿剤はヘパリノイド、ワセリン、ステロイド軟膏の順に神経線維の表皮内侵入を抑制した。神経線維の表皮内侵入は神経成長因子 NGF と神経反発因子 Sema3A の表皮内濃度により決定されている。NGF が優位であれば表皮内侵入が亢進し、Sema3A が優位であれば神経線維

の表皮内侵入が抑制される。ヘパリノイドとワセリンは NGF の産生を抑制することにより神経線維の表皮内侵入を抑制していることが示された。

以上の結果により、ヘパリノイドやワセリンのような保湿剤は神経線維の表皮内侵入を抑制することによりかゆみ過敏状態を改善することが示され、保湿剤は乾燥肌に由来するかゆみに奏功することが推定された。

E. 結論

保湿剤は乾燥肌に由来するかゆみを抑制することが確認された。

「小児外科領域における適応外医薬品ならびに医療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 小児外科

研究要旨

小児外科領域における適応外医薬品ならびに医療機器の問題点について調査を行った。治療ガイドラインや研究班治療プロトコルに記載されている薬剤の多くは、小児への適応はないが、臨床的に必要な医薬品として使用されていることが明らかとなった。その使用において保険審査委員会で査定されることは少ないが、小児適応拡大を推進していく必要がある。また、在宅呼吸管理・栄養管理を推進するにあたり、薬剤・医療機器・備品に対する診療報酬改定が望まれる。

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）
ω3系脂肪酸含有脂肪乳剤： 長期中心静脈栄養関連肝障害の予防、改善

2) ガイドラインとそこに記載のある適応外使用薬品

① 胆道閉鎖症術後ステロイド療法プロトコル
ステロイド：ステロイド投与に関する多施設共同研究実施

② 新生児ビタミンK欠乏性出血症に対するビタミンK製剤投与ガイドライン
ビタミンK：日本小児胆道閉鎖症研究会でもとりあげられている。

③ 小児潰瘍性大腸炎ガイドライン
シクロスポリン：成人では臨床治験が進んでいる。

メサラジン（アサコール）：ペンタサは小児適応拡大が認められた。昨年アサコールが認可されたが小児適応はない。

④ 神経芽腫治療プロトコル ピラルピシン
3) 医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討委員会への対応が望まれる医薬品

① インフリキシマブ 小児クローン病、小児潰瘍性大腸炎

② アザチオプリン 小児クローン病、小児潰瘍性大腸炎

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 潰瘍性大腸炎回腸嚢炎

⑤ 非イオン系ヨード造影剤 嚥下機能検査

⑥ ヘリコバクター・ピロリ菌除菌薬剤

⑦ ビタミンK

⑧ 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医薬品
13-シス-レチノイン酸
ω3系脂肪酸含有脂肪乳剤

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高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

小児外科領域における使用薬品・使用機器の問題点について会員より意見を求めたところ、その多くは小児科サブスペシャリティ分科会で指摘されたものである。学会として自主臨床治験や公知申請を行っているものはない。候補薬品としては、小児がん治療プロトコル、炎症性腸疾患ガイドライン、そして呼吸管理や栄養管理に関連するものがあげられた。ガイドラインや治療プロトコルに記載されている薬剤は、小児適応外でも保険審査委員会による査定は少ないことが判明した。これらの薬剤は長期に用いられるものも多いことから適応の拡大と並行して安全性の情報収集も大切である。一方、嚥下機能検査、気管支造影に非イオン性水溶性造影剤を用いることは認められておらず、安全性の面から適応の拡大が望まれる。また、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。この件については日本小児外科学会においても診療報酬改定要望書を提出し改善を要求しているが進展はない。

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。

F. 参考論文

- 1) 吉田英生、照井慶太、佐藤嘉治、短腸症候群とH P N. 臨床栄養：117:656-664,2010.
- 2) 吉田英生、照井慶太、佐藤嘉治、他、小児短腸症候群における栄養管理を中心とした治療戦略.

外科と代謝・栄養：44:319-325,2010.

G. 研究発表

齋藤 武、吉田英生 「難治性潰瘍性大腸炎の治療」 第10回日本小児IBD研究会
2010年2月7日 東京

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

〈書籍〉

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	急性期川崎病への抗サイトカイン療法 (抗 TNF α 製剤 Infliximab)	Annual Review 循環器 2011		331-336	2011
船越康智、 <u>牧本 敦</u>	小児がんの特徴的ながん化学療法に伴う副作用対策	支持・緩和薬物療法マスター		119	2010
近藤達郎	QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法	ダウン症候群児・者のヘルスケアマネジメント		179-187	2010
横田俊平、森 雅亮、 <u>武井修治</u>	『GUIDELINE 膠原病・リウマチ 改訂第2版—治療ガイドラインをどう読むか』小児膠原病-若年性特発性関節炎 (JIA)	診断と治療社			2010
<u>武井修治</u> 、 <u>横田俊平</u> 、森 雅亮	『GUIDELINE 膠原病・リウマチ 改訂第2版—治療ガイドラインをどう読むか』小児膠原病-全身性エリテマトーデス (SLE)	診断と治療社			2010

〈雑誌〉

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
白幡 聡、伊藤 進、 高橋幸博、西口富三、 松田義雄	新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症に対するビタミン K 製剤投与の改訂ガイドライン	日本小児科学会雑誌	114	1263-1270	2010
大久保賢介、新庄正宜、 伊藤 進	小児薬物療法根拠収集事業におけるアシクロビル適応拡大にむけた報告書作成について	日本小児臨床薬理学会雑誌	23	109-125	2010
伊藤 進	薬剤のオフラベル使用とその問題点	小児内科	42	85-90	2010
大久保賢介、松岡剛司、 小谷野耕佑、安田真之、 日下 隆、磯部健一、 伊藤 進	新生児稀有疾患前方視的サーベイランス事業(新生児単純ヘルペス感染症)の報告	日本未熟児新生児学会雑誌	22	710	2010
伊藤 進、近藤昌敏、 中村秀文、藤村正哲、 山崎俊夫	小児薬物療法の最近の話題 臨床研究の成果と課題 新生児領域から	日本小児科学会雑誌	114	145	2010
Takatsuki S, Nakamura R, Haga Y, Mitsui K, Hashimoto T, Shimojima K, Saji T, Yamamoto T	Severe pulmonary emphysema in a girl with interstitial deletion of 2q24.2q24.3 including ITGB6	Am J Med Genet A.	152A (4)	1020-1025	2010
Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Hamada H, Honda T, Teri M, Honda A, Takeuchi T, Shibuta S, Suenaga T, Suzuki H, Higashi K, Yasukawa K, Suzuki Y, Sasago K, Kemmotsu Y, Takatsuki S, Saji T, Yoshikawa T, Nagai T, Hamamoto K, Kishi F, Ouchi K, Sato Y, Newburger JW, Baker AL, Shulman ST, Rowley AH, Yashiro M, Nakamura Y, Wakui K, Fukushima Y, Fujino A, Tsunoda T, Kawasaki T, Hata A, Nakamura Y, Tanaka T	Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease.	Hum Mol Genet. (Epub ahead of print)			2010
Fuse S, Kobayashi T, Arakaki Y, Ogawa S, Kato H, Sakamoto N, Hamaoka K, Saji T	Standard method for ultrasound imaging of coronary artery in children.	Ped Int.	52	876-882	2010
JCS Working Group	Guidelines for Diagnosis and management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2008)	Circ J	74 (9)	1989-2020	2010
佐藤真理、麻生敬子、 中山智孝、松裏裕行、 小原 明、館野昭彦、 佐地 勉	ヨウ化カリウムによる治療を長期間施行したバセドウ病の3例	日本小児科学会雑誌	114 (11)	1713-1717	2010
佐地 勉、高月晋一	川崎病の心血管障害	小児科診療 小児の治療指針	73 (suppl.)	364-367	2010
佐地 勉、中山智孝	特発性肺動脈性肺高血圧	小児科診療 小児の治療指針	73 (suppl.)	368-371	2010
佐地 勉、藤原摩耶、 渋谷和俊	特集 肺動脈性肺高血圧症 肺動脈性肺高血圧の成因と病態	循環器内科	67 (5)	464-468	2010
佐地 勉、監物 靖	小児膠原病と肺動脈性肺高血圧	小児科	51 (7)	1031-1038	2010
佐地 勉	特集：臓器移植 V. 小児臓器移植 小児臓器移植(心臓・肺)の現状と展望	日本臨牀	68 (12)	2303-2310	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小林 徹、佐地 勉	川崎病（心合併症を含む）	小児臨床	63	618-622	2010
松裏裕行、佐地 勉	小児心筋・心膜疾患の疫学	小児内科	42 (5)	662-665	2010
長谷川慶、原田涼子、直井和之、監物 靖、沢友 歌、高月晋一、小原 明、佐地 勉、本山 治、河村 毅、相川 厚	0-111 の集団感染により発症し腹膜透析困難を呈した溶血性尿毒症症候群の1例	日本小児腎不全学会雑誌	30	124-126	2010
佐地 勉、中山智孝	III. 疾患に対する薬剤の選び方・使い方 C. 循環器疾患 肺動脈性肺高血圧 必携 小児の薬の使い方（『小児内科』『小児外科』編集委員会共編）	小児内科	2010 Vol. 42 増刊号	440-444	2010
中川雅生	小児疾患に対するガイドラインに基づく薬物療法	小児科臨床	63	553-557	2010
中川雅生	適正な小児薬物治療の確立を目指して	日児誌	114	7-14	2010
中川雅生	「先生、苦くて飲めませんでした。他におくすりないのですか…？」	ファルマシア	46		2010
中川雅生	小児循環器疾患治療薬の適応拡大に向けた取り組み	日児誌	114	1829-1835	2010
宗村純平、藤野英俊、米田真紀子、中川雅生	アンジオテンシンII受容体拮抗薬を含めた慢性心不全治療が奏効した拡張型心筋症の1小児例	日児誌	114 (10)	1567-1571	2010
H. Nakamura	Current situation and critical points for peadiatric research in Japan. Innovative Medicine	The Science and the Regulatory Framework. Pharmaceuticals Policy and Law	Volume 12	117-124	2010
米子真記、栗山 猛、八代智子、土田 尚、中村秀文、小嶋 純	小児医療現場で起こっている危険錠剤の粉碎	薬局	61 巻 7 号	2729-2735	2010
米子真記、上田明子、土田 尚、中村秀文、小嶋 純、宮坂勝之	小児医療現場で起こっている危険本当は子どもに使えない薬の話	薬局	61 巻 8 号	2895-2901	2010
黒川美佐男、中村和市、細井一弘、水間秀行、上出良一、小野寺博志、吉田武美、下村和裕、中村秀文、笛木 修、木村 敬、成松鎮雄、永山、大野泰雄、景山明彦、Charles Humfrey、本間正充、岸本康弘、三分一所 厚司、庄司龍雲、津田雅之、原田 寧、前田昭夫、望月正隆、西嶋正弘	第5回医薬品評価フォーラム—国際的に未解決な毒性試験の諸問題—	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	Vol. 41, No. 11	878-890	2010
大塚頌子	日本におけるVigabatrinの使用実態	脳と発達	43	61-64	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watanabe A, Hosono A, Makimoto A	Metastatic Wilms' tumor in an adolescent successfully treated with multimodal pediatric therapy	Pediatr Int	52 (5)	836	2010
Momota H, Makimoto A, et al.	Acute lymphoblastic leukemia after temozolomide treatment for anaplastic astrocytoma in a child with a germline TP53 mutation.	Pediatr Blood Cancer	55 (3)	577	2010
Kimura T, Makimoto A, et al.	Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of irinotecan hydrochloride in pediatric patients with recurrent or progressive solid tumors.	Int J Clin Pharmacol Ther	48 (5)	327	2010
牧本 敦	小児がん患者を診る	レジデントノート	12 (9)	1548	2010
石崎優子、宮島 祐、大塚頌子、深井善光、永井 章	日本小児心身医学会員の18歳以上の発達障害患者に対する薬物治療の意識と実態に関する調査	日本小児臨床薬理学会雑誌	23 (1)	126-129	2010
宮地泰士、宮島 祐、石崎優子、深井善光、永井 章、石崎朝世、田中 肇	わが国における注意欠陥多動性障害(AD/HD)児に対する薬物療法実態調査	小児の精神と神経	50 (4)	419-427	2010
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
T. Kondoh, A. Kanno, H. Itoh, M. Nakashima, R. Honda, M. Kojima, M. Noguchi, H. Nakane, H. Nozaki, H. Sasaki, T. Nagai, R. Kosaki, N. Kakee, T. Okuyama, M. Fukuda, M. Ikeda, Y. Shibata, H. Moriuchi	Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment : a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Int J Psychiat in Med	41	71-89	2011
宮島 祐	注意欠陥/多動性障害の診断と治療	小児神経学の進歩	第39集	91-104	2010
宮島 祐	4章：現代のトピック；病弱特別支援学校の新たな対象4.発達障害	病弱・虚弱児の医療・療育・教育；改訂2版		121-130	2010
宮島 祐	14. 精神：注意欠陥多動性障害の薬物療法	小児の治療指針		802-805	2010
宮島 祐	フローチャートでみる私の処方 VII. 精神・神経疾患の処方 3. 注意欠陥/多動性障害	小児科臨床	63巻 4号	776-784	2010
宮島 祐	特集：小児の発達の診かた；注意欠陥多動性障害の早期発見と鑑別診断	小児内科	42巻 3号	435-439	2010
田中 肇、宮島 祐	ADHD 治療薬の実践と問題点	脳と発達	42巻 3号	213-216	2010
宮島 祐	特集：発達障害の疑問に答える2：診断・治療編Q&Aどんな場合に薬物療法を行うのでしょうか？	教育と医学	No. 687	30-35	2010