

登録特殊ミルク適応症(雪印乳業分)

7品目

| 分類 | 適応症 | 品目 | No. |
|--------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------|
| 有機酸代謝異常 | 有機酸代謝異常・ 電解質代謝異常 蛋白質・アミノ酸代謝異常 | 雪印イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去粉乳 | S-22 |
| | | 雪印イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン除去粉乳 | S-10 |
| | | 雪印リジン・トリプトファン除去粉乳 | S-30 |
| 蛋白質・アミノ酸代謝異常 | 高アンモニア症・シトルリン血症・高オルニチン血症・アルギノコハク酸症 | 雪印蛋白除去粉乳 | S-23 |
| | フェニールケトン尿症 | 雪印フェニルアラニン無添加総合アミノ酸末 | A-1 |
| | ホモシスチン尿症・高メチオニン血症 | 雪印メチオニン除去粉乳 | S-26 |
| | チロジン血症 | 雪印フェニルアラニン・チロシン除去粉乳 | S-1 |

登録特殊ミルク適応症(森永乳業分)

4品目

| 分類 | 適応症 | 品目 | No. |
|------------------|--------------------------|----------------------|-------|
| 糖質代謝異常 | ガラクトース血症 原発性乳糖不耐症 | 無乳糖乳(可溶性多糖類・グルコース含有) | MC-2 |
| 蛋白質・アミノ酸 代謝異常 | フェニールケトン尿症 | 低フェニルアラニンペプチド粉末 | MP-11 |
| 電解質代謝異常 | 副甲状腺機能低下症 偽性副甲状腺機能低下症 | 低リン乳 | MM-5 |
| 吸収障害 | 先天性蛋白分解酵素異常症 膵嚢胞性線維症 | 蛋白加水分解MCT乳 | ML-3 |

登録外特殊ミルク適応症(明治乳業分)

8品目

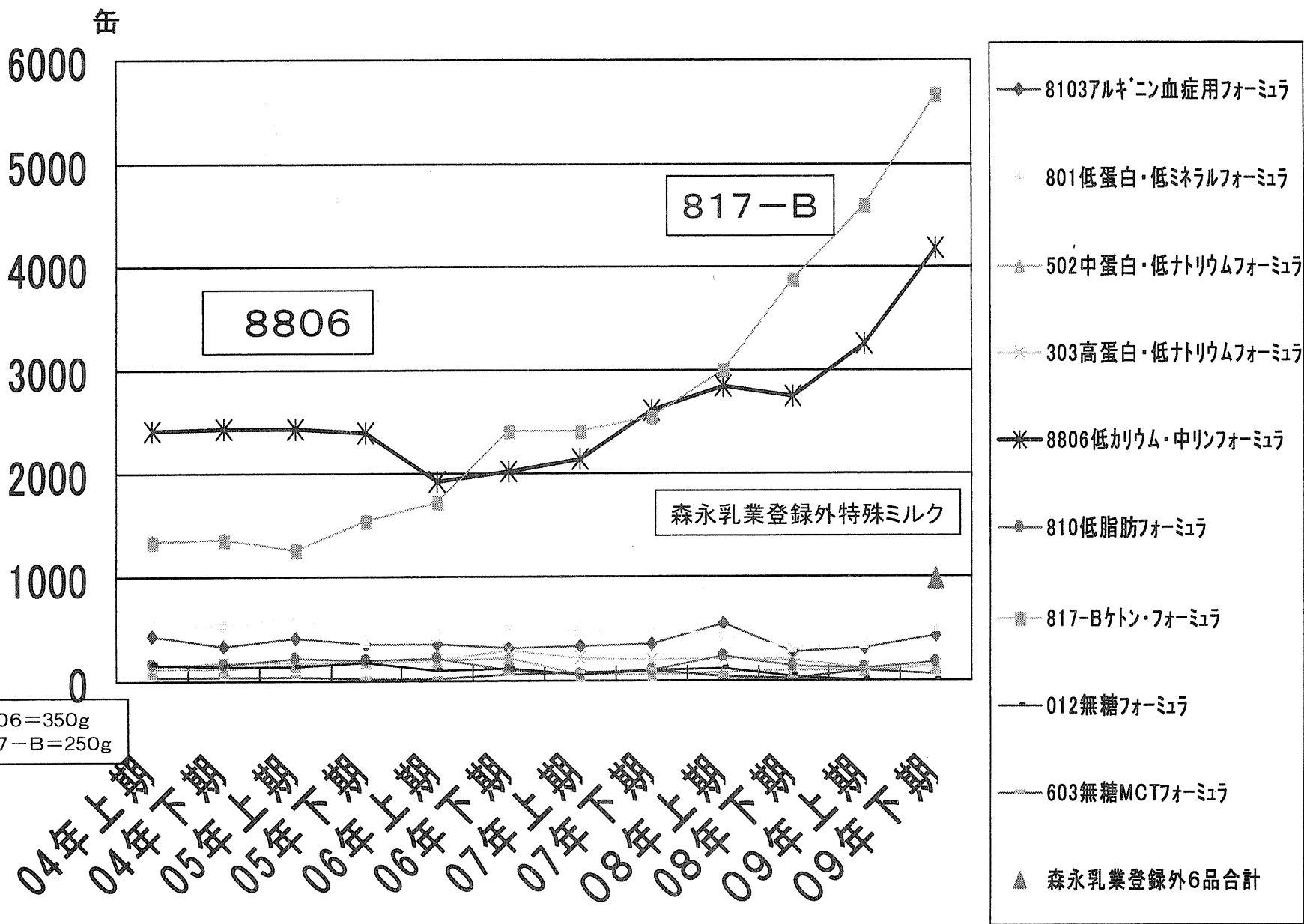
| 分類 | 適応症 | 品目 | No. |
|----------|---|--------------------|-------|
| アミノ酸代謝異常 | アルギニン血症・オルニチン血症 | アルギニン血症用フォーミュラ | 8103 |
| 電解質代謝異常 | 心・腎疾患 慢性腎炎 尿崩症 先天性ネフローゼ症候群 | 低たんぱく・低ミネラルフォーミュラ | 801 |
| | | 中たんぱく・低ナトリウムフォーミュラ | 502 |
| | | 高たんぱく・低ナトリウムフォーミュラ | 303 |
| | | 低カリウム・中リンフォーミュラ | 8806 |
| 吸収障害 | 脂質吸収障害症・グルタル酸血症2型 | 低脂肪フォーミュラ | 810 |
| | 原発性糖質脂質吸収障害症 | 無糖MCTフォーミュラ | 603 |
| その他 | 小児難治性てんかん・GLUT-1異常症・ミトコンドリア病・リー脳症・ピルビン酸水酸化酵素欠損症 | ケトン・フォーミュラ | 817-B |

登録外特殊ミルク適応症(森永乳業分)

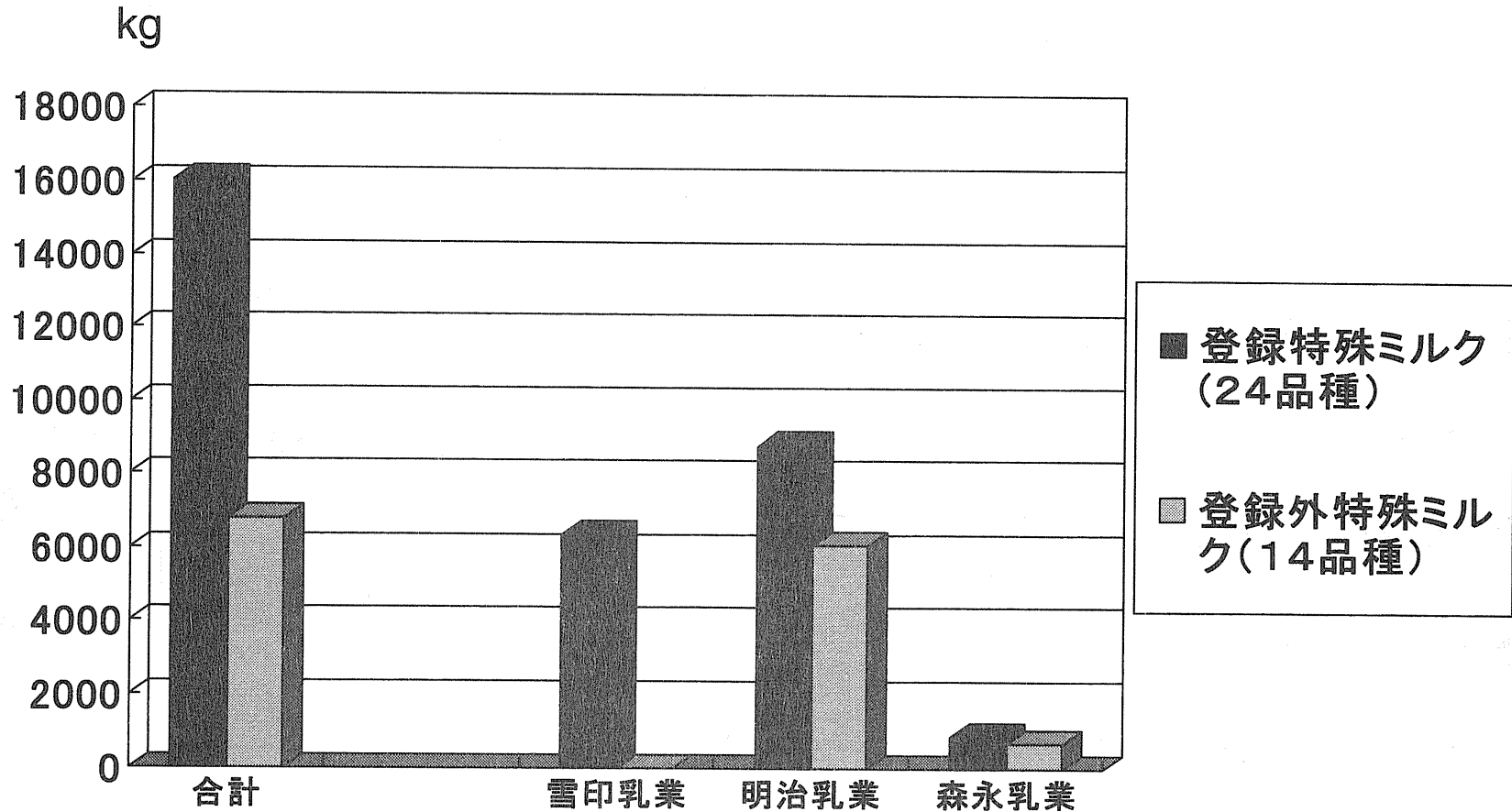
6品目

| 分類 | 適応症 | 品目 | No. |
|----------|-----------------|---------|------|
| アミノ酸代謝異常 | 高アンモニア血症・OTC欠損症 | 無蛋白質乳 | MP-1 |
| 電解質代謝異常 | 副腎皮質機能不全 | 低カリウム乳 | MM-2 |
| | 突発性高カルシウム血症 | 低カルシウム乳 | MM-4 |
| | 心・腎疾患 | 低蛋白質低塩乳 | MP-2 |
| | 登録適応症外の症例 | 低リン乳 | MM-5 |
| 吸収障害 | 脂質吸収障害症 | 低脂肪乳 | ML-1 |

明治乳業登録外特殊ミルク供給数推移(缶)



特殊ミルクの出荷量(2009年度)



研究分担報告

「添付文書上に記載された投与量および小児薬用量の推定式
より算出された投与量と実際の投与量との比較」

研究分担者 板橋 家頭夫 昭和大学医学部 小児科

研究要旨

小児領域の薬物療法は依然として“therapeutic orphan”と比喻される状況が続いている。医薬品添付文書（添付文書）に小児に対する用法・用量の明確な記載が無い医薬品が約75%、小児における安全性が確立していないとされる医薬品が約40%とも報告されている。小児への適応を有する医薬品では、小児薬用量を体重・年齢から算出するよう添付文書に定められている場合が多い。一方、小児への適応がない、即ち、off-label使用を余儀なくされる医薬品では、体重や年齢による投与量が設定されておらず、小児に臨床適応する際に一般的な小児薬用量の推定式を用いて体重・年齢から算出した投与量を用いることがある。しかし、実際に処方された薬用量をこれらの方法で求めた小児薬用量と比較すると、両者が乖離する例をしばしば経験する。現在までにこの乖離を生じる因子について比較した例がなく、これら一般的な小児薬用量の推定式から算出した投与量は全ての患児に適するとは限らず、個々の疾患、体型や成長発達の程度など様々な要因の影響を受けることが推測される。

平成22年度の研究において添付文書上で定められている小児薬用量および小児領域で一般的に用いられている小児薬用量推定式から算出された薬用量と臨床の場における実際の処方量との間に乖離が認められた。しかしながら、この要因に関して詳細な検討を行った研究はいまだない。そこで今年度は小児科医にアンケート調査を行い、①実際の処方量を決定するプロセス、②小児薬物療法に関する教育の実態、③病棟薬剤師との協働の実態について検討し、小児に対して安全で効果的な処方を行うための課題を明確にすることを目的として研究を行った。

調査依頼した185施設中、90施設（大学病院60施設、こども病院12施設、国立病院機構18施設）より回答が得られた。総回答数は574名（大学病院416名、こども病院79名、国立病院機構79名）であった。回答のあった小児科医のうち251名（45.2%）は、添付文書上の薬用量とは異なる処方をしており、その理由の主なものとは治療効果を期待しての増量や、副作用回避のための減量であった。その他、ガイドライン、上級医師の指示、実測値ではなく見た目の体重年齢からの概算など処方医による対応も様々であった。比較的経験則に委ねられた用量決定が多く、そのプロセスは標準化されてはいないと考えられた。同様に、回答のあった小児科医のうち490名（88.3%）が小児薬物療法に関する卒後教育が必要であると考えているが、実際に定期的な勉強会・卒後教育を経験している小児科医は115名（20.7%）であった。今後小児薬物療法についての教育体制の確立が必要であると考えられた。また、ほとんどの施設で小児病棟に薬剤師が配置されているが、必ずしも小児科医と協働できているとは言い難い現状であった。小児領域で安全かつ有効な薬物療法を行うためには、医師の卒後教育に薬物療法に関する項目を組み込んだカリキュラムの構築が必要であり、薬剤師もその教育を担う必要性があると考えられる。さらには、小児病棟での病棟薬剤師といかに協働していくかも今後考えていく必要がある。医師は小児薬物療法に関して卒後も定期的に勉強し、薬剤師も小児薬物療法に対する深い知識を身に付け、両者が協働することによって安全かつ有効な小児薬物療法を行うことが可能になると思われる。

研究協力者

| | |
|-------|---------------|
| 北條 菜穂 | 昭和大学医学部 小児科 |
| 村山純一郎 | 昭和大学薬学部病院 薬剤学 |
| 富家 俊弥 | 昭和大学薬学部病院 薬剤学 |
| 杉山 育英 | 昭和大学病院 薬剤部 |

【研究の背景】

小児領域の薬物療法は依然として“therapeutic orphan”と比喩される状況が続いている。医薬品添付文書（添付文書）に小児に対する用法・用量の明確な記載が無い医薬品が約 75%、小児における安全性が確立していないとされる医薬品が約 40%とも報告されている。これらの医薬品を臨床の場においてやむをえない事情で使用する際、それは全て適外使用となり、副作用症状などが出現しても国からの副作用被害救済基金が適応されない事になる。最近、臨床現場からの要望に応える形で小児適応を取得する医薬品が少しずつ増加しており、今後より多くの医薬品について小児適応拡大が期待される。

小児への適応を有する医薬品では、小児薬用量を体重・年齢から算出するよう添付文書に定められている場合が多い。一方、小児への適応がない、即ち、off label 使用を余儀なくされる医薬品では、体重や年齢による投与量が設定されておらず、小児に臨床適応する際に一般的な小児薬用量の推定式を用いて体重・年齢から算出した投与量を用いることがある。しかし、実際に処方された薬用量をこれらの方法で求めた小児薬用量と比較すると、両者が乖離する例をしばしば経験する。つまり、年齢や体重から求めた小児薬用量はすべての患児に適しているとは限らず、主治医が個々の疾患、体型や成長発達の程度、臨床経過などを考慮して最適と判断した薬用量との間に乖離を生じているものと推測される。現在までにこの乖離を生じる因子について比較した例がなく、これら一般的な小児薬用量の推定式から算出した投与量は全ての患児に適するとは限らず、個々の疾患、体型や成長発達の程度など様々な要因の影響を受けることが推測される。

平成 22 年度の研究において添付文書上で定め

られている小児薬用量および小児領域で一般的に用いられている小児薬用量推定式から算出された薬用量と臨床の場における実際の処方量との間に乖離が認められた。しかしながら、この要因に関して詳細な検討を行った研究は少ない。

A. 研究目的

今年度は小児科医にアンケート調査を行い、①実際の処方量を決定するプロセス、②小児薬物療法に関する教育の実態、③病棟薬剤師との協働の実態について検討し、小児に対して安全で効果的な処方を行うための課題を明確にすることを目的として研究を行う。

B. 研究方法

小児科の標榜がある全国の病院 185 施設（大学病院 113 施設、こども病院 27 施設、国立病院機構 45 施設）に勤務する小児科医を対象に書面によるアンケート調査を行った（期間 2011 年 10 月 25 日～11 月 25 日）。

C. 研究結果

調査依頼した 185 施設中、90 施設（大学病院 60 施設、こども病院 12 施設、国立病院機構 18 施設）より回答が得られた。（回答率 48.6%：大学病院 53.1%、こども病院 44.4%、国立病院機構 32.7%）総回答数は 574 名（大学病院 416 名、こども病院 79 名、国立病院機構 79 名）であった。

・回答者の小児科経験年数は

| | | |
|----------|--------|-----|
| ① 2 年未満 | 58 名、 | 10% |
| ② 2～10 年 | 194 名、 | 34% |
| ③ 10 年以上 | 322 名、 | 56% |

であり、2 年以上小児科医として経験を持つ回答者が 516 名、89.9%を占めていた（無回答 1 名）。

・所属施設の処方システムは

| | | |
|-----------------|--------|-------|
| ① 手書きによる処方 | 8 施設、 | 8.9% |
| ② PC オーダリングシステム | 55 施設、 | 61.1% |

③ 電子カルテ 27 施設、 30% であり、電子機器を用いて処方している施設が 82 施設、91.1%を占めていた。

・電子機器を用いている施設で、添付文書情報などを閲覧できるシステムの有無は

- ① ある 77 施設、93.9%
 - ② ない 5 施設、6.1%
- であった（無回答 8 施設）。

・電子機器を用いている施設で、適応や用法・用量、併用禁忌などのあらーとの有無は

- ① ある 72 施設、87.8%
 - ② ない 10 施設、12.2%
- であった（無回答 8 施設）。

・小児薬用量に関する情報源として

- ・小児に適応のある薬剤の場合（複数回答可）
- ① 「小児薬用量」などの書籍 461 名
 - ② 添付文書 374 名
 - ③ 小児薬用量を閲覧できるシステム 271 名
 - ④ 各種ガイドライン 212 名
 - ⑤ 薬局や薬剤師に聞く 143 名
 - ⑥ 上級医師に聞く 97 名
 - ⑦ 企業 MR に聞く 65 名
 - ⑧ 自施設で独自に作成した資料 43 名
 - ⑨ 無回答 1 名

・off-label の場合（複数回答可）

- ① 「小児薬用量」などの書籍 371 名
 - ② 各種ガイドライン 347 名
 - ③ 添付文書 256 名
 - ④ 薬局や薬剤師に聞く 180 名
 - ⑤ 上級医師に聞く 131 名
 - ⑥ 小児薬用量を閲覧できるシステム 124 名
 - ⑦ 企業 MR に聞く 111 名
 - ⑧ 自施設で独自に作成した資料 51 名
 - ⑨ 無回答 3 名
- であった。

・薬用量の決定方法として

・小児に適応のある薬剤の場合（複数回答可）

- ① 患児の実測体重×体重あたりの投与量 551 名
- ② 患児の年齢 217 名
- ③ 小児薬用量推定式を用いて概算 105 名
- ④ 経験則でおおよその薬用量 52 名
- ⑤ 見た目の体重化×体重あたりの投与量 31 名
- ⑥ その他 3 名
- ⑦ 無回答 2 名

・off-label の場合（複数回答可）

- ① 患児の実測体重×体重あたりの投与量 481 名
- ② 患児の年齢 197 名
- ③ 小児薬用量推定式を用いて概算 190 名
- ④ 経験則でおおよその薬用量 87 名
- ⑤ 見た目の体重×体重あたりの投与量 22 名
- ⑥ その他 8 名
- ⑦ 無回答 3 名

・薬用量が明らかであるにもかかわらず意図的に増量あるいは減量した経験の有無は

- ① ある 261 名、46%
- ② ない 305 名、53%
- ③ 無回答 8 名、1%

であった。薬用量を増減させることが多い薬物を表 1 に示す。

表 1 薬用量を増減させることが多い薬剤

| 薬剤名 | 件数 | 処方量 | 理由 |
|---------|----|--------|--------------|
| 各種抗生剤 | 50 | 多め | 治療効果期待 |
| ペリアクチン | 30 | 少な目 | 副作用 |
| ミゾリピン | 25 | 多め | 治療効果期待 |
| テオフィリン | 13 | 少な目 | 副作用 |
| アスピリン | 7 | 多め/少な目 | 治療効果期待/去痰の妨げ |
| メプチン | 6 | 少な目 | 副作用 |
| ナウゼリン | 6 | 少な目 | 副作用 |
| トリクロロール | 5 | 多め/少な目 | 治療効果期待/副作用 |

・添付文書で定められた薬用量より増量あるいは減量して重篤な副作用が生じた経験の有無は

- ① ある 21名、 3%
- ② ない 516名、 87%
- ③ 無回答 57名、 10%

であった。

・小児薬物療法に関する卒後教育の有無は

- ① ある 119名、 21%
- ② ない 445名、 77%
- ③ 無回答 10名、 2%

であった。

・小児薬物療法に関する卒後教育の実施頻度は

- ① 1~2回/月 34名、 38%
- ② 1~2回/週 31名、 35%
- ③ 1~2回/年 11名、 12%
- ④ 1回/3~6ヵ月 7名、 8%
- ⑤ 1回/2~3ヵ月 6名、 7%

主催および内容は製薬企業による自社製品の説明が最も多く 47 件、次いで新人・研修医教育が 6 件、研修会・学会が 4 件、その他 14 件、空欄 44 件であった。

・小児薬物療法に関する卒後教育の必要性は

- ① 必要 496名、 88%
- ② 必要ない 53名、 9%
- ③ 無回答 14名、 3%

であった。

・小児薬物療法に関する卒後教育が必要であると答えた医師で、教育を行う時期については

- ① 卒後定期的に開催してほしい 400名
- ② 卒後早期(1~3年位)に開催してほしい 212名
- ③ 医学部時代にもっと組み込んでほしい 52名
- ④ その他 17名

であった。

・小児薬物療法に関する卒後教育が必要ないと答

えた医師で、その理由については

- ① 学会・論文などから情報収集しているため 45名
- ② 医師間で情報交換しているため 29名
- ③ 製薬会社から情報提供を受けているため 28名
- ④ その他 3名

であった。

・小児科病棟における病棟薬剤師の配属の有無については

- ① 配属している 89施設、 98.9%
- ② 配属していない 0施設
- ③ 無回答 1施設

であった。

・病棟薬剤師とのかかわり方は(複数回答可)

- ① 一般的な質疑応答(併用禁忌・配合変化など) 235名
- ② 患児の治療について(TDM・副作用の確認・剤型選択など) 198名
- ③ 院内での取決め(院内採用薬の有無・処方の方など) 161名
- ④ 入院時持参薬に関する情報 133名
- ⑤ ほとんど関わらない 29名
- ⑥ その他 8名

であった。

・病棟薬剤師に望むこととしては(複数回答可)

- ① 現状でよい、特にない 50名
- ② 病棟薬剤師の配置、常駐(NICUにも希望) 32名
- ③ 処方チェック・併用薬・配合変化・TDM・持参薬・他科薬の確認 28名
- ④ 服薬指導・配薬 25名
- ⑤ 病態・薬に対する知識の向上 17名
- ⑥ カンファレンス・回診への参加 10名
- ⑦ その他 4名
- ⑧ TPN・抗がん剤の調製 3名

であった。

【考察】

1. 小児患者に対する処方実態について

全回答者 574 名のうち、516 名 (89.9%) が小児科医としての経験が 2 年以上あり、経験の少ない医師の回答は少なかった。今回調査を行った施設のほとんどが電子機器による処方オーダーを行っており、かつその電子機器上で添付文書の情報を閲覧したり、適応や用法・用量、併用禁忌などのアラートがある施設が多いことが分かった。電子機器上で添付文書情報が閲覧できる環境にもかかわらず、小児に適応のある薬剤の小児薬用量に関する情報源としては「小児薬用量」などの書籍が最も回答数が多かった。また、小児に適応があっても各種ガイドラインの推奨量と添付文書上の薬用量が異なることも多く、情報源として各種ガイドラインが頻用されていることも分かった。同じく情報源として薬剤師や薬局が上級医師の意見よりも上位を占めており、薬剤師と医師の協働の必要性が示唆された。Off-label 使用の薬剤においても「小児薬用量」などの書籍が最も頻用されており、次いで各種ガイドラインが用いられていることが分かった。また、Off-label にも関わらず添付文書を情報源として用いている医師が多く、薬局や薬剤師・企業 MR に情報を得るといった意見も小児に適応のある薬剤に比べて多いことが分かった。

回答のあった小児科医 261 名 (46%) は、添付文書上の薬用量とは異なるという認識はあるが、治療効果を期待して、ガイドラインに記載されている量と添付文書上の量が違うため、または副作用回避のために添付文書上の薬用量よりも多い・少ない処方をしていることが分かった。しかし、添付文書で定められた処方量より増量または減量して重篤な問題が生じた経験を持つ医師はわずか 3% で、いずれもその因果関係に関しては明らかにされていないこともわかった。その他にも上級医師の指示、実測値ではなく見た目の体重年齢からの概算など処方医による対応もさまざまであることが分かった。特に Off-label の場合、経験則でおおよその薬用量を決定している医師も比較的

多く認められた。すなわち、比較的経験則に委ねられた用量決定が多く、そのプロセスは標準化されてはいないと考えられる。

2. 小児薬物療法の教育について

回答のあった小児科医のうち 496 名 (88.3%) が小児薬物療法に関する卒後教育を必要であると考えているが、実際に定期的な勉強会・卒後教育を経験している小児科医は 119 名 (20.7%) であった。一方、勉強会の内容として製薬会社による自社製品の説明会が最も多く、回答数の最も多かった卒後定期的な小児薬物療法に関する勉強会の開催を主眼とした、小児薬物療法についての教育体制の確立が必要であると思われる。

3. 病棟薬剤師との協働について

ほとんどの施設で小児病棟に薬剤師が配置されているが、小児一般病棟には配置されているが NICU・PICU 病棟には配置されていない、常駐しているわけではなく、一日数時間しか配置されていないなど施設によって薬剤師とのかわり方が異なると考えられる。現状の病棟薬剤師との関わり方として併用禁忌・配合変化などの一般的な質疑応答がもっと多かったが、次いで TDM・副作用の確認・剤型選択など患児の治療についてが多く、チーム医療の一員として病棟薬剤師が小児科医と協働している部分も認められた。一方、小児科医が病棟薬剤師に希望することとして、病棟薬剤師の配置・常駐 (特に NICU・PCU) の希望、病態・薬に対する知識の向上を求めるなど、病棟薬剤師のシステム自体を改善すべき意見も認められた。

今後は、薬剤師も小児薬物療法に対する理解・知識を深め、小児科領域において薬剤師が積極的に小児科医と協働し、チーム医療への参画、小児薬物療法に関する卒後教育を医師に対して行い、小児薬物療法が有効かつ安全に施工できるようなシステムを構築していく必要があると考えられる。

【提言】

小児領域で安全かつ有効な薬物療法を行うためには、医師の卒後教育に薬物療法に関する項目を組み込んだカリキュラムの構築が必要であり、薬剤師がその教育を担う必要性が考えられる。さらには、小児病棟での病棟薬剤師といかに協働していくかも今後考えていく必要がある。医師は小児薬物療法に関して卒後も定期的に勉強し、薬剤師も小児薬物療法に対する深い知識を身に付け、両者が協働することによって安全かつ有効な小児薬物療法を行うことが可能になると考える。

「小児薬物療法に用いる医薬品の用法用量のガイドライン作成に関する研究」
急性期川崎病の IVIG 不応例に対して用いられている Off-label 治療薬の国内外での実態調査
－特に生物学的製剤（抗 TNF α 製剤）Infliximab（Remicade）について－

研究分担者 佐地 勉 東邦大学医療センター大森病院 小児科

研究要旨

急性期川崎病（aKD）に対する免疫グロブリン（IVIG）療法は 1~2 g/kg/回の超大量単回投与法が主体であるが、依然として 10~20%に不応例や低反応例が存在する。これらの“IVIG Failure”に対しては、追加 IVIG やステロイドパルス療法（IMP）が試行されてきたが、これらに反応しない重症例では重大な合併症である冠動脈瘤を合併しやすい。一方 aKD では血中腫瘍壊死因子 tumor necrosis factor(TNF) α が高値であり、冠動脈瘤 An 合併症例では有意に高く、また重症度と相関すると報告されている。Infliximab はキメラ型の抗 TNF α 製剤で、我国では関節リウマチ、炎症性腸疾患（Crohn 症）、ベーチェット病の難治性ぶどう膜炎、乾癬、更には最近、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎などで承認されている。2004 年、海外にて Infliximab が奏功した最初の IVIG, IMP 不応 aKD 症例が報告され、その後有効であったとの報告が相次いでいる。しかし、有用性や安全性に関する質の高いエビデンスはなく、今だ症例報告が集計されているレベルである。注意深い観察と面接により Risk/Benefit を十分に考慮し使用されるべきである。

2004 年の最初の使用例の報告以来、IVIG 不応の難治例 aKD への有効例の報告が増加している。我国では 2006 年の著者らの報告以来、昨年の本研究会まで総数 208 例の使用経験があった（06 年:12 例、07 年:23 例、08 年:24 例、09 年:33 例、10 年:58 例、2011 年:53 例）。

また、自治医科大学による全国サーベイランスによれば、2007-2008 年では 81 例〔2 歳未満 25 例〕、2009-2010 年では 194 例〔2 歳未満 64 例〕で使用されていた。このうち 2006 年から 2010 年までの 5 回の調査の結果では、解熱における有効性；155 例中 124 例（80%）、無効；155 例中 16 例（10.3%）、効果の判定は、解熱効果 73/155（47.1%）、CRP 改善 73/155（47.1%）、WBC 低下 62/155（40.9%）であった。しかし使用後再発熱が 18/155（11.6%）に認められた。重篤な副作用はなく、infusion reaction 1、発熱 1、発疹 12、感染症出現 3 例、であった。

結論：今回の調査の結果、有効性・安全性とも短期的には満足できる結果であるが、パイロット試験同様、副作用と長期予後を観察する必要がある。さらに Infliximab を始めとして、その他の抗サイトカイン製剤には注射による急性反応、重症感染症の併発、結核の再燃、悪性腫瘍、変性疾患の発生があり、適応症例に関する層別化の考慮も必要である。

研究協力者

松裏 裕行 東邦大学医療センター大森病院
高月 晋一 東邦大学医療センター大森病院
上原 里程 自治医科大学
小林 徹 群馬大学

荻野 廣太 関西医科大学
小川 俊一 日本医科大学
濱岡 健城 京都府立医科大学

A. 研究目的

背景：急性期川崎病 (aKD) に対する免疫グロブリン (IVIG) 療法は 1 g~2 g/kg/回の超大量単回投与法が 85%以上の症例で使用されるようになってきた。しかし依然として 10-20%に不応例、低反応例が存在する。これらの IVIG Failure に対しては、IVIG の追加、プレドニゾロン、ステロイド (SH) パルス療法が行われるが、これらに対しても反応しない例が一部に存在する。重大な合併症である冠動脈瘤 (An) はこれらの IVIG・SH パルス不応例に多い事からも、次世代の治療法を考える必要がある。

Infliximab はキメラ型の抗 TNF α 製剤で、現在我が国では関節リウマチ、炎症性腸疾患で承認されている。副作用として、易感染性、悪性腫瘍の発症、結核の再燃などが懸念されている。2005 年 4 月の第一例以後、著者らも 24 例で Infliximab を使用し、現時点では安全性を実感している。

IVIG 不応の難治例に対して Off-label として Infliximab が使用されて 6 年が経過した。この間、2006~2011 年に使用実態調査を行った。現在第 6 回目の二次調査を行い詳細を調査している。使用に際しては、懸念される安全性に加えて、aKD への本来の有用性も検討課題である。この領域では世界的にも情報が少なく少数例を統合し Pilot Study としてひとまず臨床試験に至るための結果を導き出す事が有用と考えられる。

B. 研究方法

対象：2005 年 5 月から 2011 年 7 月までの 6 年間に使用された症例を各年毎に調査してきたが今回 6 年間のまとめを示す。対象は日本川崎病研究会(現 学会)の会員にアンケートで使用症例を郵送により質問し、使用したとの解答があった担当医に二次調査表を郵送した。最近 4 年間の使用例に関しては、自治医科大学公衆衛生学講座が 2 年ごとに行っている全国サーベイランス調査結果を参考にした。

C. 研究結果

2004 年の Infliximab の最初の使用例の報告以来、IVIG 不応の難治例 aKD への有効例の報告が増加している。我国では 2006 年の著者らの報告以来、昨年の本研究会まで総数 208 例の使用経験の報告があった(06 年:12 例、07 年:23 例、08 年:24 例、09 年:33 例、10 年:58 例、2011 年:53 例)。解熱における有効性；155 例中 124 例 (80%)、無効；155 例中 16 例 (10.3%)。

副作用：Infusion reaction；1 例、発熱；1 例、発疹；12 例、感染症増悪；3 例、の報告があった。

An の発症率と使用病日との関連では、9 病日以内に使用した場合は、10 病日以後に使用したときに比し明らかに発症頻度が抑えられていた。An の頻度は使用 9 日未満；8/68 例(11.8%) と 10 日以上；34/70 例 (48.5%) であった。

また自治医大のサーベイランスによれば、第 20 回調査；2007-2008 年では 81 例 [2 歳未満 25 例]、第 21 回調査では 2009-2010 年では 194 例 [2 歳未満 64 例] で使用されていた。

1. 海外での使用状況

aKD では、様々な炎症性サイトカイン、ケモカインや接着因子の活性化が見られ、特に TNF α は、疾患自体の重症度と冠動脈瘤の発症頻度に有意な相関があり、その使用が検討されてきた 1)。

2004 年 Weiss JE らは、IVIG 不応、メチルプレドニゾロン不応の 3 歳児に 45 病日に INF を用いてその有効性を報告した 2)。その後、2005 年 Jane Burns ら 3) により、IVIG・IMP 不応の KD17 例への Infliximab(Remicade®)の Pilot Study の成績が集計された。その結果、有効性・安全性とも短期的には満足できる結果であるが、副作用と長期予後を観察する必要があると結論された。その後、使用に関する報告が散見される 4-13)。著者らも血清中 IL-6 が INF 投与により低下すると報告した 4)。さらに、Infliximab は CRP, IL-6, Soluble TNF α 受容体 1 などの炎症性マーカーは抑制するが、血管炎のマーカーであ

る VEGF,S100A12, (MRP) 8/MRP14, DAMP Molecule などは難治例では低下させないことも報告されている 14)。

最近の英国からの報告によれば、2009 年までに 39 例が報告され、年齢は 1 ヶ月から 13 歳で、実に 22 例を冠動脈瘤を合併している。その多くは IVIG 不応、IMP 不応例であった。使用量は 5mg/kg、1 回が中心であるが、2~3 回の投与例や、6mg/kg、10mg/kg の投与例もある 10)。

通常、RA では繰返し投与は Infusion reaction の Risk が高いので Methotrexate 使用例以外は避けられるべきと考えられている。

全米の主要な 27 病院における 2001 年から 2006 年の治療報告では、IVIG 不応に対して、Infliximab は 4811 症例中 1% で使用されている。これは、2001 年の 0% から 2006 年の 2.3% へ増加してきている 15)。

最近の Review においても、IVIG 不応例には、IVIG 追加投与か 3 日間の Methylprednisolone (IMP) 又は Infliximab 投与との推奨がある 16)。実験的な川崎病類似血管炎においても、抗 TNF α 製剤 Etanercept の有用性が提言されていた 17)。

2. 我国での使用状況

我国では、IVIG 不応の難治例に対して Off-label 治療薬として始めて使用されてから約 6 年が経過した 4)。日本川崎病学会が 2006~2011 年の間に計 6 回の使用実態全国調査を行なって来た。難治性で IVIG 抵抗性の重症川崎病に対する調査の結果、2009 年度までには計 97 症例で使用されていた。そのうち概ね 80% 近くでは解熱などの有効性があるが、10% 前後では解熱せず、追加の IVIG 等が使用されていた。大きな副作用は経験されておらず、比較的安全に使用されていた。使用時期が 10 日以前であれば、An を形成する頻度が極めて低いとする結果がまとめられている 11)。

3. その他の使用報告：

最近の FDA Data base によれば、120,000 例以上の副作用報告の中で、妊娠中に抗 TNF α 製剤を投与された女性から出産した小児においては、先天性異常特に VACTERL の異常が 41 人の小児で報告されていた 18)。その他の疾患への応用として、特に血管炎症候群では、巨細胞性血管炎、高安動脈炎 19)、ANCA 関連血管炎、Churg-Strauss 症候群、皮膚型血管炎、Wegener 肉芽腫でも有用性が報告されている。最近では、Stevens-Johnson 症候群への治療薬としても報告されている 20)。

D. 考案

血液中の TNF - α は aKD においては疾患の重症度と An の頻度に相関している。Infliximab の有用性は Weiss JE(2004). や Burns JC(2005). によって報告されたが、欧米においても未だ小児期のリウマチ性疾患では承認されていない。その理由の一つには多くの急性期・慢性期の合併症が報告されているためと思われる。しかし、難治例 KD では An を残す危険性 (Risk) と副作用が懸念されるが炎症の鎮静効果が期待できる (Benefit) という balance を考えた時には、使用する場面が想定される (表 1,2,3 参照)。

使用時期は、多くは IVIG の反応性を判定するため 2~3 週と遅くなっているが、今回の検討から多くの症例で解熱効果が期待できる。特に Infliximab が 10 日未満に使用されれば、冠動脈瘤の出現頻度は低い (8/68 例) という結果が得られた。

今回の使用実態調査は、多施設で治療 protocol も様々な状況における使用例の後方視的な集計である。使用症例数が少なく、まだ安全性についての結論は言及できないが、Risk/Benefit を考える上で、この結果は重要な指針になると思われる。

2011 年 12 月現在、我が国で承認されている (対象疾患；RA) 生物学的製剤は、インフリキシマブ (レミケード；静注)、エタネルセプト (エンブレ

ル；皮下注)、トシリズマブ (アクテムラ；静注)、アダリムマブ (ヒュミラ；皮下注)、とアバタセプト (オレンシア；静注)、ゴリムマブ (シンポニー；皮下注) がある 21)。

インフリキシマブ (INF) はヒト-マウスキメラ型抗 TNF α モノクロナル抗体で、抗ヒト腫瘍壊死因子 (TNF) 作用を有する。INF は流血中の TNF α に結合して流血中からの除去を、また TNF 産生細胞表面上の TNF α に結合して細胞破壊を来たす。投与経路は、経静脈的であり、投与量は 3~10mg/kg/8 週間である。血中半減期は 9.5 日で、抗原性(ヒト抗キメラ抗体出現の可能性)がある。TNF β には結合せず、効果は有さない特徴がある。全て、諸外国でも Off-label であり、小児への適応自体が未開発である事を認識する事が肝要であり、今後綿密にデザインされた臨床試験が望まれる。特に Endpoint である、「抗生物学的製剤の使用により冠動脈障害の頻度が減少した」という精度の高い結論を導き出せる試験の立案が望まれる。

表 1：川崎病の急性期治療薬

- 1、静注用 Intact 型免疫グロブリン
単回大量投与
- 2、アスピリン
以下は Off-label
- 3、ステロイド：プレドニン、メチルプレドニ
パルス
- 4、抗 TNF α 製剤；インフリキシマブ、エタネル
セプト
- 5、サイクロスポリン A
- 6、メソトレキサート
- 7、ウリナスタチン
- 8、ミゾリビン [実験的]

E. 結論

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

別添資料 1.

参考文献

調査に御協力頂いた担当医と施設；

太田八千雄 (豊平おおたこどもクリニック)、大島美保 (札幌徳州会病院)、堀田智仙、長谷山圭司 (札幌医科大学)、長谷山圭司、堀田智仙 (札幌医科大学)、大久保淳、梶野真弓 (旭川厚生病院)、鈴木 浩 (山形大学)、喜瀬広亮、勝又庸行 (山梨大学)、高橋実穂 (筑波大学)、田中理砂 (埼玉県立小児医療センター、木村光明 (静岡県立こども病院)、渡部綾佳、廣野恵一、斎藤和由 (富山大学)、；坪井龍生 (獨協大学)、小林富男 (群馬県立小児医療センター)、高橋実穂 (筑波大学)、田村英一郎 (埼玉県立小児医療センター)、阿部正徳 (日本医科大学)、小穴慎二 (国立成育医療センター)、相原真樹子、大山昇一 (済生会川口病院)、

福永英生（順天堂練馬病院）、松原知代（順天堂浦安）、緒方昌平、扇原義人（北里大学医学部）、山口大学；橋本邦生、土井 拓（京都大学附属病院）、荻野廣太郎（関西医科大学）、奥村謙一（大阪医科大学）、吉林宗夫（近畿大学奈良病院）、橋本邦生、平野玲史（山口大学）、白石泰資（国立病院機構高知病院）、岸本小百合、牟田香織、白石 暁、大場詩子（九州厚生年金病院）、池田和幸（九州大学病院）、今川智之（横浜市立大学）、（森 雅亮）横浜市立大学市民総合医療センター、監物靖、高月晋一（東邦大学医療センター大森病院）

参考資料：

表1：【使用に際しての注意点】

免疫応答の減弱に伴う重篤な副作用として、

1. 感染症の発症と増悪（使用例の 36% vs 26%）

特に敗血症、肺炎（Tbc, PC 肺炎）、結核、真菌感染を含む日和見感染症
白血球減少、リンパ球減少症例にはさらに注意が必要。時に致死的である。

TNF α を抑制すると、熱もでないし、炎症反応を Mask する。

感染症の多くは、呼吸器感染と尿路感染である。

多くの Tbc は、最初の 2 ヶ月に起こっている。

潜在性真菌感染の否定、 β -D グルカン陰性を確認する。

活動性 B 肝炎（HBV, HCV）の否定も重要。

BCG 未接種の乳幼児期には更に注意が必要。

使用後も長期の観察、クウォンティフェロン TB-2G による Tbc の特異的検査も必要。

2. Infusion Reaction が重要（22% vs 9%）

注入最中か、1~2 時間以内。重症例は<1%

再投与での遅発性過敏症

3. 心不全の増悪 10%~20%が増悪

4. Remicade への抗体産生：10%が陽性

5. 長期的副作用

抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群：6 例の報告

悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発生：0.001%前後、3 倍の確立

脱髄性疾患（GBS 等）：視神経炎、痙攣、もある

肝機能障害：

表2：急性期川崎病での特別な注意：Potential Benefits & Risks

1) 特に心不全の増悪、心機能の低下があり、この状態では Remicade®が使用できない。

BNP が高い症例、頻脈、心膜液貯留、潜在的な心不全例にも、使用しにくい。

心エコー検査の結果に依存する。

2) 乳幼児が多いため注意（2~3 歳以下の適応不明）

J Burns 症例では、3 歳以下 9 例、1 歳以下 4 例。日本では、最低が 1 ヶ月であった。

3) ステロイド使用の影響

4) 活動性感染症の合併

5) 再投与は危険性が高い

6) BCG 接種後（3~）6 ヶ月以内は危険

7) その他生ワクチンの使用 3~6 ヶ月での危険性不明

8) 冠動脈瘤発生の頻度、程度、予後に与える影響は、未確認である

表 3 : Absolute Contraindications 絶対禁忌

- CHF III/IV
- Active / latent、 Untreated Tbc
- Active serious Inf./ Sepsis.
- Active or recent Hx. of Malignancy
- Preexisting or recent onset of multiple sclerosis optic neuritis
- Known anaphylaxis to product
- History of lymphoma

Precautions 注意

CHF I/II

Hepatitis B/C

HIV

Lactation

Chronic Inf.

Pregnancy

Malignancy in Remission

Combination with Anakinra

Advisory Considerations 考慮要

Avoid live vaccination.

Educate infection

Monitor concomitant

immunosup.Tx

Maintain GCP