

この問いの答えから、サプリメント摂取がドーピングの意味を持っていることを読み取ることができる。

小学校高学年でスポーツをしている子どもの4人に1人しかドーピングという言葉を知っていないことは、今後子どものスポーツを指導する際に注意しなくてはならないことだといえる。

E. 結論

以上の結果をまとめると、①近年、大麻に関する未成年者を含む若年層の検挙件数が増えている、②今回の研究対象者である団員の3人に1人がサプリメントを摂取していた、③団員の4人に1人は潜在的にサプリメントの摂取に興味を持っていた、④保護者の40%が団員にサプリメントを摂取させていて、保護者が団員にサプリメントの摂取を勧めている傾向がみられた、⑤ドーピングという言葉を知っていた団員は4人に1人であった。

この研究は健康な子どもが薬物を特殊な状況で使用するのはドーピングであること、およびスポーツをするという特殊な状況でドーピング禁止薬剤を使用する子どもがいることを前提にしている。このことを念頭に置いて、小児科医は子どもとドーピングの問題に関心を持つべきである。

最後に、本研究を実施するにあたりご協力いただきました、東京都スポーツ少年団事務局の皆様へ深謝いたします。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

表 1

法令別検挙者数（人）

	平成13年	平成14年	平成15年	平成16年	平成17年	平成18年	平成19年	平成20年	平成21年	平成22年
麻薬及び向精神薬取締法	271	327	530	635	606	611	542	601	429	375
うちヘロイン	36	43	75	16	23	22	15	15	16	22
うちコカイン	58	55	66	82	44	82	114	120	135	112
うちMDMA等錠剤型合成麻薬	113	138	272	450	472	409	312	311	140	93
うち向精神薬	42	37	26	52	35	45	39	46	31	43
その他	22	54	91	35	32	53	66	109	107	105
あへん法	49	55	55	68	13	27	47	21	28	23
大麻取締法	1,525	1,873	2,173	2,312	2,063	2,423	2,375	2,867	3,087	2,367
覚せい剤取締法	18,110	16,964	14,797	12,397	13,549	11,821	12,211	11,231	11,873	12,200
合計	19,955	19,219	17,555	15,412	16,231	14,882	15,175	14,720	15,417	14,965

厚生労働省・警察庁・海上保安庁の統計資料による。（平成20年からは一部を除き内閣府集計による）

表 2

大麻事犯における未成年検挙者等の推移（人）

	平成13年	平成14年	平成15年	平成16年	平成17年	平成18年	平成19年	平成20年	平成21年	平成22年
検挙者総数	1,525	1,873	2,173	2,312	2,063	2,423	2,375	2,867	3,087	2,367
うち20歳代	803	1,016	1,250	1,328	1,156	1,416	1,430	1,542	1,670	1,232
うち未成年者	188	192	191	223	182	197	184	234	214	164
うち中学生	4	191	3	6	5	4	1	2	5	11
うち高校生	44	34	38	38	43	27	28	48	34	18
うち大学生	95	69	108	115	65	81	94	90	82	52
うち栽培事犯	57	65	101	124	111	130	132	215	254	171

厚生労働省・警察庁・海上保安庁の統計資料による。（平成20年からは一部を除き内閣府集計による）

「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 日本小児救急医学会 中川 聡 国立成育医療研究センター病院 集中治療科

研究要旨

2011年の厚労省の第2回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」事業において、日本小児救急医学会からアドレナリン0.01%注射液の開発、バソプレシン注射液のショックと心停止に対しての適応拡大、ロラゼパム注射液の人工呼吸中の鎮静に対しての適応拡大について要望を行った。本研究では、今回要望を行った薬物において、海外での適応の状況、教科書や学会などのガイドラインなどで用法の記載があるのかについて調査を行った。その結果、アドレナリン0.01%注射液は、米国、英国、カナダ、オーストラリアでは、製剤が存在し、また、心停止に対して適応があることが分かった。一方、バソプレシンのショックと心停止、ロラゼパムの人工呼吸中の鎮静に対しての適応は、海外の各国でも適応はないものの、教科書や治療のガイドラインには用法が掲載されていることが分かった。

研究協力者

照屋 秀樹	横浜労災病院救急センター
齊藤 修	東京都立小児総合医療センター 救命・集中治療部
阿部 世紀	長野県立こども病院 麻酔科

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。2011年に厚労省の第2回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」事業において、日本小児救急医学会から数品目の開発要望を提出した。それらの薬品が海外でどのように使用されているのかに関して調査を行った。

A. 研究目的

現時点で、小児救急医療領域で、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。それらの薬物が、海

外でどのように使用されているかを調査する。

B. 研究方法

2011年の厚労省の第2回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」事業において、

- アドレナリン0.01%注射液の開発
- バソプレシン注射液の適応拡大（ショックに対してと心停止に対して）
- ロラゼパム注射液の適応拡大（人工呼吸中の鎮静に対して）

を、日本小児救急医学会から要望を行った。これらの薬剤は、海外では一般的に使用されている薬剤であるが、わが国ではその製剤がないか、あるいはその使用が保険適応外となっている。これらの薬剤が、海外で適応が取れているのか、あるいは、教科書などに用法の記載があるものの適応外とされているのかについて調査を行った。調査の対象国としては、英文での検索が可能な米国、英国、カナダ、オーストラリアを中心に行った。

C. 結果

● アドレナリン 0.01%注射液

米国：適応あり

英国：適応あり

カナダ：適応あり

オーストラリア：適応あり

この溶液の使用方法に関しては、小児科の教科書として米国で最も一般的とされる Nelson Textbook of Pediatrics, 19th edition (1) にも記載されている。また、心肺蘇生のガイドラインである 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care (2) にも記載されている。

● バソプレシン注射液のショックに対する適応

米国・英国・カナダ・オーストラリア各国においては適応が確認できなかった。しかし、米国の集中治療の教科書の一つである Civetta, Taylor, and Kirby's Critical Care, 4th edition (3) に用法が記載されている。わが国のガイドラインとしては、日本麻酔科学会の医薬品ガイドライン (4) に、ショックに対してのバソプレシンに関する記載がある。

● バソプレシンの心停止に対する適応

米国・英国・カナダ・オーストラリア各国においては適応が確認できなかった。しかし、米国の集中治療の教科書の一つである Civetta, Taylor, and Kirby's Critical Care, 4th edition (3) に用法が記載されている。また、心肺蘇生のガイドラインである 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care (2) にも記載がある。また、わが国の「救急蘇生法の指針 (医療従事者用) 監修 日本救急医療財団心肺蘇生法委員会、編著 日本版救急蘇生ガイドライン策定小委員会 III 成人の二次蘇生処置」(5) にも、成人の心停止に対するバソプレシンに関する記載がある。

● ロラゼパム注射液の人工呼吸中の鎮静に対する適応

米国・英国・カナダ・オーストラリア各国においては適応が確認できなかった。しかし、小児集中治療の教科書である Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care, 4th edition (6) に用法の記載がある。また、米国集中治療医学会 (Society of Critical Care Medicine) の重症成人患者での鎮痛・鎮静ガイドライン (7) にも記載がある。

D. 考察

● アドレナリン 0.01%注射液

わが国には、0.1%のアドレナリン注射液が存在するが、0.01%の注射液は存在しない。小児で心停止時の蘇生で使用する用量は、0.01 mg/kg とされている。0.1%の溶液では、0.01 mg/kg = 0.01 ml/kg となる。体重 3 kg の乳児に投与するときには、0.1% 溶液では 0.03 ml が投与量となる。0.03 ml という非常に少ない量を投与することは、非現実的である。一方、海外で市販されている 0.01% のアドレナリン注射液が存在すると、0.01 mg/kg = 0.1 ml/kg となる。体重 3 kg の乳児に投与するときには 0.3 ml となり、こちらのほうが投与が容易である。このため、日本の小児医療の現場では、投与する際に、0.1%アドレナリン注射液を生理食塩水などで 10 倍に希釈をして 0.01% の注射液を作っているのが現状である。蘇生の現場では、この希釈の過程に余分な時間が生じる可能性がある。また、希釈する際の濃度の正確さが問題となりうる。

● バソプレシンの適応拡大

バソプレシン注射液は、尿崩症の適応のある薬剤である。一方で、集中治療の領域では、ショックに対しても、心停止に対しても、バソプレシンは、日本のガイドラインに用法・用量が収載されている。しかし、ショックや心停止は、バソプレシンの保険上の適応とはされていない。

● ロラゼパム注射液

現時点で、ロラゼパムの注射液は国内では存在しない。しかし、痙攣重積を適応として、開発要望の対象となり開発中である。人工呼吸中の鎮静に関しては、海外の教科書やガイドラインに用量が記載されている。

E. 結論

アドレナリン 0.01%注射液、バソプレシン注射液のショックと心停止に対しての適応、ロラゼパムの人工呼吸中の鎮静に対しての適応に関して、海外での適応が取れているか、あるいは教科書などにそれらの用法の記載があるかを調べた。アドレナリン 0.01%注射液は、米英加豪での適応があることがわかった。それ以外の薬剤では、適応は取れていないものの、教科書などには用法の記載があることが確認できた。

また、今回、厚労省の「開発要望」の事業で本学会から開発の要請ができなかった薬物で、今後開発要望の対象となりうる薬剤としては、

サルブタモール注射液（喘息重積）

ラベタロール注射液（高血圧急症）

ケトロラック注射液（鎮痛）

レボチロキシシン注射液（甲状腺ホルモン）

などがある。将来的には、これらの薬物の開発や適応拡大のための活動を継続してゆく必要がある。

F. 文献

1. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th edition
2. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and emergency Cardiovascular Care. Circulation 2010; 122 (suppl 3).
3. Civetta, Taylor, and Kirby's Critical Care, 4th edition
4. <http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/publication4-8.pdf>
5. 救急蘇生法の指針（医療従事者用）監修 日本救急医療財団心肺蘇生法委員会、編著 日本版

救急蘇生ガイドライン策定小委員会 III 成人の二次蘇生処置

6. Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care, 4th edition
7. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 2002; 30: 119-141.

「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

研究要旨

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第1回募集」で、本学会のプライオリティリストに挙げていたプライオリティリストの第1位の「大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病に対するインフリキシマブ」は本年3月から、第2位の「24ヶ月齢以下の免疫抑制状態児に対するパリミズマブ」については昨年9月から、当局からの製薬企業への申請要請に基づき、製薬企業からの依頼を受け本学会で臨床試験を行うこととなった。

また、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第2回募集」の医薬品として、①多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対するアバタセプト、②治療抵抗性のリウマチ性疾患に対するミコフェノール酸モフェチル③治療抵抗性のリウマチ性疾患に対するコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、の3品目に対し、本学会で要望書を作成し、現在当局からの製薬企業への申請要請を待っている状況である。

「関節型特発性関節炎に対するアダリムマブ」、「自己炎症性症候群に対するカナキムマブ」については、臨床試験を行い、適応拡大を取得することができた。

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
岩田 直美	あいち小児保健医療総合センター

A. 研究目的

- I. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第1回募集」の臨床試験の実施
- II. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第2回募集」の品目選定と要望書の作成
- III. 「関節型特発性関節炎に対するアダリムマブ」、「自己炎症性症候群に対するカナキムマブ」の臨床試験による適応拡大の取得

B. 研究方法

- I. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第1回募集」の2医薬品「大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病に対するインフリキシマブ」、「24ヶ月齢以下の免疫抑制状態児に対するパリミズマブ」に対し、適応拡大を図るため、臨床試験をおこなった。
- II. 本学会で開発要望が高い候補薬を調査し、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第2回募集」の検討適用条件に則した①アバタセプト、②ミコフェノール酸モフェチル、③コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの3品目を抽出した。

C. 研究結果

- I. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第1回募集」で、本学会のプライオリ

ティリストに挙げていたプライオリティリストの第1位の「大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病に対するインフリキシマブ」は本年3月から(予定)、第2位の「24ヶ月齢以下の免疫抑制状態児に対するパリミズマブ」については昨年9月から、当局からの製薬企業への申請要請に基づき、製薬企業からの依頼を受け本学会で臨床試験を行っている。(資料1,2)。

II. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第2回募集」の医薬品として、①治療抵抗性のリウマチ性疾患に対するミコフェノール酸モフェチル、②治療抵抗性のリウマチ性疾患に対するコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、③多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対するアバタセプト、の3品目に対し、エビデンス評価を含めた要望書を作成し、当局に提出した。今後承認への解決策を模索していく。

III. 「関節型特発性関節炎に対するアダリムマブ」、「自己炎症性症候群に対するカナキムマブ」に対して、臨床治験を行い、適応拡大を取得するに至った。

D. 考察および結論

I. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(第1回募集)の2医薬品における、適応拡大を目指した臨床治験の実施

①「大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病に対するインフリキシマブ」
・当局から製薬企業に申請の要請があり、製薬企業とともに臨床試験の準備をすすめ、現在プロトコールも確定し、本年3月より臨床治験を開始する予定になっている。

②「24ヶ月齢以下の免疫抑制状態児に対するパリミズマブ」

・本薬品も当局から製薬企業に申請の要請があり、昨年9月から既に約1年にわたる臨床試験を実施している。

II. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第2回募集」に提出した3品目の要望書作成と当局への提出

①多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対するアバタセプト

②治療抵抗性のリウマチ性疾患に対するミコフェノール酸モフェチル

③治療抵抗性のリウマチ性疾患に対するコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム

・いずれの薬剤も当局から当該企業に、開発要請の妥当性の判断を検討していただいている段階にある。

III. 「関節型特発性関節炎に対するアダリムマブ」、「自己炎症性症候群に対するカナキムマブ」の臨床治験による適応拡大の取得

・現在、本薬剤の適正使用を目指して、英文・和文で「使用の手引き」を作成し、標準化・普及を図っている。

E. 来年度の活動目標

来年度以降も、本学会では更なる小児リウマチ治療の適正化を目指して、上述した臨床試験と適応拡大を積極的に図っていく。

F. 参考論文

資料1-5の関連文献を参照。

G. 研究発表

<研究発表>

1. 森 雅亮. 小児リウマチ医療の標準化について. 3)抗リウマチ薬の適応外使用の解決. 第20回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2011.2.那覇. <シンポジウム>
2. 森 雅亮、横田俊平. 「小児リウマチ領域でのシクロホスファミド静注薬」の適応拡大の取得. 第20回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 2011.2.那覇.
3. 森 雅亮. RS ウイルス感染予防を必要とする小児に関する全国調査の解析及び今後の対策.

第 114 回日本小児科学会学術集会. 2011.8.東京
＜教育セミナー＞

＜論文発表＞

1. Mori M, Murata T, Takei S, Imagawa T, Yokota S. Acquisition of expanded indications for intravenous cyclophosphamide in the management of childhood rheumatic disease in general. *Mod Rheumatol*. 2011; 21: 449-457
2. Yokota S, Imagawa T, Murata T, Tomiita M, Itoh Y, Fujikawa S, Takei S, Mori M. Guidance on the use of adalimumab for juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod Rheumatol* (in press)
3. 森 雅亮、村田卓士、武井修治、今川智之、横田俊平. 「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」の適応拡大の取得. *日本小児科学会誌* 2011; 115: 726-733
4. 横田俊平、今川智之、村田卓士、富板美奈子、伊藤保彦、藤川 敏、武井修治、森 雅亮. 若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤治療の手引き 2011. Ⅲ. アダリズマブ. *日児誌* 2011; 115: 1836-45

資料 1. 「大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病に対する
インフリキシマブ」要約表

要 望 者	日本小児リウマチ学会	
優 先 順 位	第 1 位	
医 薬 品 名	成 分 名	インフリキシマブ
	販 売 名	レミケード点滴静注用 100
会 社 名	田辺三菱製薬株式会社	
承認又は公的 医療保険適用国	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)	
効能・効果	<p>大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病</p> <p>* 川崎病に関しては承認国なしのため、参考までに現行の米国・日本の添付文書の効能・効果を記載する。</p> <p>【米国添付文書】</p> <p>Rheumatoid Arthritis REMICADE, in combination with methotrexate, is indicated for reducing signs and symptoms, inhibiting the progression of structural damage, and improving physical function in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis.</p> <p>Crohn's Disease REMICADE is indicated for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in adult and pediatric patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response to conventional therapy REMICADE is indicated for reducing the number of draining enterocutaneous and rectovaginal fistulas and maintaining fistula closure in adult patients with fistulizing Crohn's disease.</p> <p>Ankylosing Spondylitis REMICADE is indicated for reducing signs and symptoms in patients with active ankylosing spondylitis.</p> <p>Psoriatic Arthritis REMICADE is indicated for reducing signs and symptoms of active arthritis, inhibiting the progression of structural damage, and improving physical function in patients with psoriatic arthritis.</p> <p>Plaque Psoriasis REMICADE is indicated for the treatment of adult patients with chronic severe (i.e., extensive and /or disabling) plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy and when other systemic therapies are medically less appropriate. REMICADE should only be administered to patients who will be closely monitored and have regular follow-up visits with a physician.</p> <p>Ulcerative Colitis REMICADE is indicated for reducing signs and symptoms, inducing and maintaining clinical remission and mucosal healing, and eliminating corticosteroid use in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response to conventional therapy.</p> <p>【日本添付文書】 既存治療で効果不十分な下記疾患</p>	

	<p>関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者</p>
<p>用法・用量</p>	<p>通常、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。投与回数は原則として病勢期に 1 回のみとする。</p> <p>* 承認国なしのため、参考のため現行の米国・日本の添付文書の用法・用量を記載する</p> <p>【米国添付文書】</p> <p>Rheumatoid Arthritis The recommended dose of REMICADE is 3 mg/kg given as an intravenous infusion followed with additional similar doses at 2 and 6 weeks after the first infusion then every 8 weeks thereafter. REMICADE should be given in combination with methotrexate. For patients who have an incomplete response, consideration may be given to adjusting the dose up to 10 mg/kg or treating as often as every 4 weeks bearing in mind that risk of serious infections is increased at higher doses.</p> <p>Crohn's Disease or Fistulizing Crohn's Disease The recommended dose of REMICADE is 5 mg/kg given as an intravenous induction regimen at 0, 2 and 6 weeks followed by a maintenance regimen of 5 mg/kg every 8 weeks thereafter for the treatment of adults with moderately to severely active Crohn's disease or fistulizing Crohn's disease. For adult patients who respond and then lose their response, consideration may be given to treatment with 10 mg/kg. Patients who do not respond by week 14 are unlikely to respond with continued dosing and consideration should be given to discontinue REMICADE in these patients.</p> <p>The recommended dose of REMICADE for children with moderately to severely active Crohn's disease is 5 mg/kg given as an intravenous induction regimen at 0, 2 and 6 weeks followed by a maintenance regimen of 5 mg/kg every 8 weeks.</p> <p>Ankylosing Spondylitis The recommended dose of REMICADE is 5 mg/kg given as an intravenous infusion followed with additional similar doses at 2 and 6 weeks after the first infusion, then every 6 weeks thereafter.</p> <p>Psoriatic Arthritis The recommended dose of REMICADE is 5 mg/kg given as an intravenous infusion followed with additional similar doses at 2 and 6 weeks after the first infusion then every 8 weeks thereafter. REMICADE can be used with or without methotrexate.</p> <p>Plaque Psoriasis The recommended dose of REMICADE is 5 mg/kg given as an intravenous infusion, followed by additional doses at 2 and 6 weeks after the first infusion, then every 8 weeks thereafter.</p> <p>Ulcerative Colitis The recommended dose of REMICADE is 5 mg/kg given as an induction regimen at 0, 2 and 6 weeks followed by a maintenance regimen of 5 mg/kg every 8 weeks thereafter for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis.</p> <p>【日本添付文書】 <関節リウマチ> 通常、体重 1 kg 当たり 3 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。 なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量</p>

	<p>の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。</p> <p><ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎> 通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p><クローン病> 通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。</p>
<p>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>	<p>(1)無作為化比較試験等の公表論文（論文ごと）</p> <p>・ Burns JC et. al. J Pediatr. 153:833-8, 2008 IVIG 投与にも関わらず発熱を有する急性期川崎病患者に IVIG(2g/kg)または Infliximab(5mg/kg)を投与した（各群 12 例）。Infliximab 群 12 例中 11 例、IVIG 群 12 例中 8 例が投与終了 24 時間以内に解熱した。安全性は両群で有意な差は認められず、治験薬に起因する有害事象、重篤な有害事象は発現しなかった。臨床検査値や発熱、冠動脈の心エコー評価においても投与前と比較して両群で有意な差は認められなかった。IVIG 投与後の Infliximab, IVIG 再投与のいずれも安全であった。</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） 該当なし。症例報告のみ。</p> <p>(3)peer-review journal の総説、メタアナリシス（総説等ごと） 該当なし</p> <p>(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）</p> <p>・ Newburger JW, et al. Pediatrics. 114:1708-33, 2004. Guidance for the clinician Rendering Pediatric Care (American Academy of Pediatrics & American Heart Association) IVIG 単回投与で解熱できなかった小児川崎病患者を対象とした TNFα 生物製剤 (infliximab) の治験が実施された。冠動脈瘤の発生抑制効果は未知であるが、Infliximab などの TNFα に作用する薬剤は IVIG やステロイド抵抗性の患者には考慮すべきである。(エビデンスレベル C)</p> <p>(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 現時点では無作為化比較試験は Burns らの報告^{文献1)}のみであり、American Academy of Pediatrics & American heart Association による Guidance for the clinician Rendering Pediatric Care^{文献2)}では evidence level は C (primary expert consensus) とされている。</p> <p>(6)追加すべき試験の種類とその実施方法案 国内では、すでに現在難治性川崎病に対してインフリキシマブを実施した使用実態調査を進めており、有効性と安全性について有用な知見が得られると考えている。よって、小児適応症の追加を検討するために、本邦小児を対象にした新たな臨床試験を実施する必要はないと考えられる。</p>
	<p>1. 適応疾病の重篤性</p>

医療上の必要性に係る基準への該当性	<p>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p>
-------------------	--

(参考文献)

- 1) Burns JC et. al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease J Pediatr. 2008 Dec;153(6):833-8
- 2) Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Pediatrics. 2004;114(6):1708-33.
- 3) Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. J Rheumatol. 2004 Apr;31(4):808-10
- 4) Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, Wohrley JD, Balfour I, Shen CA, Michel ED, Shulman ST, Melish ME. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. J Pediatr. 2005 May;146(5):662-7.
- 5) O'connor MJ, Saulsbury FT. Incomplete and atypical Kawasaki disease in a young infant: severe, recalcitrant disease responsive to infliximab. Clin Pediatr (Phila). 2007 May;46(4):345-8.
- 6) Stenbøg EV, Windelborg B, Hørlyck A, Herlin T. The effect of TNFalpha blockade in complicated, refractory Kawasaki disease. Scand J Rheumatol. 2006 Jul-Aug;35(4):318-21.
- 7) Brogan RJ, Eleftheriou D, Gnanapragasam J, Klein NJ, Brogan PA. Infliximab for the treatment of intravenous immunoglobulin resistant Kawasaki disease complicated by coronary artery aneurysms: a case report. Pediatr Rheumatol Online J. 2009 Jan 21;7:3.
- 8) Oishi T, Fujieda M, Shiraishi T, Ono M, Inoue K, Takahashi A, Ogura H, Wakiguchi H. Infliximab treatment for refractory Kawasaki disease with coronary artery aneurysm. Circ J. 2008 May;72(5):850-2. Erratum in: Circ J. 2008 Jul;72(7):1212.
- 9) Girish M, Subramaniam G. Infliximab treatment in refractory Kawasaki syndrome. Indian J Pediatr. 2008 May;75(5):521-2.
- 10) de Benedictis FM, Colaneri M, Osimani P, Bettuzzi MG. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in refractory Kawasaki disease. Pediatr Cardiol. 2009 Aug;30(6):837-9.
- 11) Son MB, Gauvreau K, Ma L, Baker AL, Sundel RP, Fulton DR, Newburger JW. Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US Pediatric Hospitals from 2001 to 2006. Pediatrics. 2009 Jul;124(1):1-8.
- 12) Stern D, Reissman D. Specialty pharmacy cost management strategies of private health care payers. J Manag Care Pharm. 2006 Nov-Dec;12(9):736-44.

資料 2. 「24 ヶ月齢以下の免疫抑制状態児に対するパリミズマブ」要約表

要望者	日本小児リウマチ学会	
優先順位	第2位	
医薬品名	成分名	パリミズマブ
	販売名	シナジス筋注用
会社名	アボットジャパン株式会社	
承認又は公的医療保険適用国	承認：米国ではハイリスク児として有。(英国、独国、仏国では未承認。) 公的医療保険：米で適用、英、独、仏は適用外。	
効能・効果	<p>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</p> <p>RS ウイルス流行初期において</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 在胎期間 28 週以下の早産で、12 ヶ月齢以下の新生児および乳児 ・ 在胎期間 29 週～35 週の早産で、6 ヶ月齢以下の新生児および乳児 ・ 過去 6 ヶ月以内に肺異形成症 (BPD) の治療を受けた 24 ヶ月齢以下の新生児、乳児及び幼児 ・ <u>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)</u> <p><米国 Indication and Usage></p> <p>Synagis is indicated for the prevention of serious lower respiratory caused by respiratory syncytial virus (RSV) in <u>pediatric patients at high risk of RSV disease.</u></p> <p>Safety and efficacy were established in infants with bronchopulmonary dysplasia(BPD), infants with a history of premature birth(≤35 weeks gestational age), and children with hemodynamically significant congenital heart disease(CHD).</p> <p>日本と異なり、適応対象を「ハイリスク児」と規定している。</p> <p>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</p> <p>「易感染性児を対象としてパリミ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」としており、「重度の免疫不全児」に使用可能な状態である。</p> <p><米国 保険償還状況></p>	

1. 易感染性児に対する保険適用については、Tufts Health Plan (米国の大手保険会社)は、「HIV や化学療法などによる免疫不全で重度の下気道疾患に罹患しやすい状態」に対するパリピズマブの使用には保険を適用する可能性があるとして述べている
2. Health Care USA (コベントリー・ヘルス・ケア社の提供する医療プラン)のパリピ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ピ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)はパリピ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)のパリピ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ピ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)のパリピズマブの適用を認める条件一覧を改訂した。パリピズマブの適用方針には「パリピズマブは、一部の CCS 適格乳児と重度免

	<p>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。</p> <p>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、パリーブ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。</p> <p>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ーブズマブの投与に対して保険を適用している。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>パリーブズマブとして体重 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。</p>
<p>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>	<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. Journal of Pediatric Hematology Oncology 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ーブ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、パリーブ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. Pediatric Transplantation 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、パリーブ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。

3. Georgescu G, Chemaly RF. Palivizumab: where to from here? Expert Opinion on Biological Therapy 2009;9(1):139-147

- 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。

4. 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ビズマブの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

- パリビズマブの総説。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ビ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

	<p>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ビズマブの予防的投与を推奨すべきとの勧告を承認した。</p> <p>http://www.dh.gov.uk/ab/JCVI/DH_095044</p> <p>4. 英国では、Newcastle Upon Tyne 病院の NHS Foundation Trust (NHS 財団トラスト)がパリビ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ビズマブの使用基準)では、RSV 陽性のドナーから骨髄移植を受けた小児には、パリビズマブ予防療法を考慮すべきとしている。</p> <p>http://www.newcastle-hospitals.org.uk/downloads/clinicalguidelines/Childrens%20Services/Palivizumab2008.pdf</p> <p>(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</p> <p>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 児などのハイリスク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。</p> <p>(6) 追加すべき試験の種類とその実施方法案</p> <p>免疫不全児に対するパリビズマブの無作為化比較試験は実施されていないが、パリビズマブの有効性、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。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</p>

	<p>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

小児の歯科治療では無痛治療のため局所麻酔注射が不可欠である。しかし、国内で供給されている歯科用局所麻酔剤は小児に対する用法・用量が確立されていない。したがって、小児の歯科疾患の治療に用いる局所麻酔剤は適応外使用になる。

本研究では、小児歯科領域で適応外使用されている歯科用局所麻酔剤の内、血管収縮薬や酸化防止剤、防腐剤等の添加物が含まれていないメピバカイン製剤について大学病院小児歯科における使用状況と不fast事項に関わるアンケート調査結果の集計・分析によって有効性、安全性について検討した。

研究協力者

茂木 瑞穂 東京医科歯科大学大学院
三輪 全三 東京医科歯科大学歯学部

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が困難である等、問題が生じる可能性が大きい。

このような状況の中で、平成15年～16年に日本小児歯科学会では全国大学病院小児歯科外来等における歯科用局所麻酔剤の使用実態と副作用等の発現状況の調査を行った。その結果、4,145名の歯科用局所麻酔使用事例の情報が収集され、使用量や局所麻酔下での処置中あるいは処置後に生じた不fast事項について分析が行われた。しかし、この研究ではメピバカイン製剤についての症例数

が少なく、有効性や安全性に関する評価が十分できていない。

小児の歯科治療で最も多用されているリドカイン製剤やプロピトカイン製剤には血管収縮薬や酸化防止剤、防腐剤が添加されており、それらに対するアレルギーの存在が知られている。一方、メピバカイン製剤にはこれらの添加物が含まれていないことから、リドカイン製剤やプロピトカイン製剤の代替え製剤として重要な存在に位置づけられている。しかし、小児の歯科治療でのメピバカイン製剤の有効性についての報告は未だされていない。

そこで本研究では、日本小児歯科学会の全国調査に先行して実施した研究（平成15年10月～12月に東京医科歯科大学歯学部附属病院小児歯科外来において歯科治療時に局所麻酔を行った148名の患者とその術者を対象とした局所麻酔の使用状況と術中、術後の不fast事項に関するアンケート調査）にて得られた結果を集計・分析し、塩酸メピバカインを他剤と対比することによって、有効性、安全性について検討を行った。