

		<p>試験を行っていない。</p> <p><u>成人関節リウマチ</u> ORENCIA は、下表に示す用量で 30 分かけて点滴静注する。ORENCIA は、初回投与後、2 週後及び 4 週後に投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。 <u>ORENCIA の用量</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>患者の体重</th> <th>用量</th> <th>バイアル数<sup>a)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 60 kg</td> <td>500 mg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>60~100 kg</td> <td>750 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>&gt; 100 kg</td> <td>1 g</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 1 バイアルあたりアバタセプト 250 mg が充填されている。</p> <p><u>ORENCIA は単独投与又は DMARDs と併用投与が可能である。</u> <u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、若年性関節リウマチ</u> <u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、若年性関節リウマチの小児と青年期の患者の用量は、体重に応じて設定する。6~17 歳の 75 kg 未満の患者には 1 kg あたり 10 mg の用量を投与すること。75 kg 以上の場合は成人関節リウマチの投与量に従って投与すること。ただし、1000 mg は超えないこと。</u> <u>ORENCIA は、30 分間の点滴静注する。初回投与後、2 週後及び 4 週後に投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。バイアル内に残った未使用分は直ちに廃棄すること。</u></p>	患者の体重	用量	バイアル数 <sup>a)</sup>	< 60 kg	500 mg	2	60~100 kg	750 mg	3	> 100 kg	1 g	4
患者の体重	用量	バイアル数 <sup>a)</sup>												
< 60 kg	500 mg	2												
60~100 kg	750 mg	3												
> 100 kg	1 g	4												
	備考	バイアル中の ORENCIA 粉末は、本剤に添付されているシリコーン油を塗布していないディスプレイザブルシリンジを用いて溶解、希釈する。												
豪国	販売名 (企業名)	<u>ORENCIA® (abatacept)(LYOPHILIZED POWDER FOR IV INFUSION) (Bristol-Myers Squibb Australia Pty Ltd)</u>												
	効能・効果	<p>関節リウマチ</p> <p>ORENCIA とメトトレキサートの併用は、メトトレキサートや TNF 阻害薬のような他の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)に効果不十分で不耐容な中等度から重度の成人活動性関節リウマチの治療を適応とする。ORENCIA とメトトレキサートの併用療法によって構造的損傷が防止され、身体機能が改善することが確認している。ORENCIA とメトトレキサートの併用は、メトトレキサートの前治療を受けていない重度で活動性の進行性成人関節リウマチに適用される。</p> <p><u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</u> <u>ORENCIA とメトトレキサートの併用は、1 剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)で効果不十分な 6 歳以上の小児患者の中等度から重度の多関節若年性特発性関節炎 (JIA) の治療を適応とする。ORENCIA は単独投与又はメトトレキサートと併用投与が可能である。ORENCIA は 6 歳未満の小児における試験を行っていない。</u> <u>ORENCIA は他の生物製剤 (TNF 阻害薬、rituximab、anakinra 等) と併用しないこと。</u></p>												
	用法・用量	<u>成人関節リウマチに、ORENCIA は、下表に示す用量で 30 分かけて点滴静注する。ORENCIA は、初回投与後、2 週後及び 4 週後に投与し、その後</u>												

		<p>は4週間ごとに投与する。モトトレキサート、非生物学的DMARDs、コルチコステロイド、サリチル酸塩、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）、鎮痛薬は ORENCIA による治療中に投与してもよい。</p> <p><b>ORENCIA の用量</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>患者の体重</th> <th>用量</th> <th>バイアル数<sup>a)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 60 kg</td> <td>500 mg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>60～100 kg</td> <td>750 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>&gt; 100 kg</td> <td>1 g</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 1 バイアルあたりアバタセプト 250 mg が充填されている。</p> <p>体重 75kg 未満の6歳から17歳の若年性特発性関節炎の患者の ORENCIA の推奨用量は 10mg/kg であり、投与毎に患者の体重に基づき計算すること。体重 75kg 以上の小児患者には、成人患者の用量に基づき投与することとし、1回の投与量が最大 1000mg を超えないこと。ORENCIA は 30分かけて点滴静注する。ORENCIA は、初回投与後、2週間及び4週後に投与し、その後は4週間ごとに投与する。</p> <p>バイアル内に残った未使用分は直ちに廃棄すること。</p>	患者の体重	用量	バイアル数 <sup>a)</sup>	< 60 kg	500 mg	2	60～100 kg	750 mg	3	> 100 kg	1 g	4
患者の体重	用量	バイアル数 <sup>a)</sup>												
< 60 kg	500 mg	2												
60～100 kg	750 mg	3												
> 100 kg	1 g	4												
	備考	<p>バイアル中の ORENCIA 粉末は、本剤に添付されているシリコーン油を塗布していないディスポーザブルシリンジを用いて溶解、希釈する。</p>												

### 3. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 日本の成人、関節リウマチ患者に対する薬物動態は外国人成人のものと同様であった。また、国内で実施された臨床試験成績は海外臨床試験成績と類似しており、本剤の有効性及び安全性のプロファイルに大きな相違はなかった。上述したように JIA に対しては海外で二重盲検、ランダム化コントロール試験が実施されており、本剤の有効性及び安全性が検証済みであり、日本人の JIA 患者へ同様の有効性及び安全性が外挿可能と考える。従って国内臨床試験の実施なく JIA の適応を承認し得るものとする。

資料 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」要望書 (抜粋)

1. 要望内容に関連する事項

要望する医薬品	成分名 (一般名)	ミコフェノール酸モフェチル
	販売名	セルセプトカプセル 250
	会社名	中外製薬株式会社
	国内関連学会	日本リウマチ学会 日本小児腎臓学会 (選定理由) SLE およびループス腎炎を共通に扱っているため
	未承認薬・適応外薬 の分類 (該当するものに チェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果 について記載する。)	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 1) 全身性エリテマトーデス (SLE) 2) 全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、 結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群 等)、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、 および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患
	用法・用量 (要望する用法・用量 について記載する。)	小児：通常、ミコフェノール酸モフェチルとして 1 回 300～ 600mg/m <sup>2</sup> を 1 日 2 回 12 時間毎に経口投与する。なお、年齢、症 状により適宜増減するが、2,000mg を上限とする。
	備考 (該当する場合は チェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の 必要性に 係る基準」 への該当性 (該当する ものに チェックし、 該当すると 考えた根拠 について記 載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> 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><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>自己免疫疾患に属するこれらの疾患は、小児、成人の区別なく、多彩な臓器症状 (皮膚、関節、心臓、腎臓、漿膜、神経、血管等) と炎症所見を呈し、早期診断、早期治療が重要である。治療が遅きに失すると死亡あるいは重篤な結果 (腎不全、多臓器不全) に至ることから、重篤性の区分はア (生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)) と判断した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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>	

	<p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>SLE、強皮症、全身性血管炎、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患は、その多くが治療に抵抗して死亡率が高く、または重い障害を残すような難治性病態を特徴とする。治療の主体はステロイド薬ではあるが、ステロイド抵抗性や副作用の問題もあり、現在、寛解導入を目的としてシクロホスファミドとの併用療法が公知の療法として広く用いられており、本邦で2011年に承認された。しかしながら、シクロホスファミドには発癌、血球減少、性腺機能障害等の極めて重篤な副作用の報告があることから、臨床使用できない症例が少なからず存在する。その代替療法として、比較的副作用の少ない本剤を使用することにより、これらの疾患の生命予後は改善し、患者のQOLの向上にも多大に貢献していることから、医療上の有用性は高いと判断した(区分 ウ)。</p>
--	--

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国   <input type="checkbox"/> 英国   <input type="checkbox"/> 独国   <input type="checkbox"/> 仏国   <input type="checkbox"/> 加国   <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容] <u>全てなし</u></p>												
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国   <input checked="" type="checkbox"/> 英国   <input checked="" type="checkbox"/> 独国   <input checked="" type="checkbox"/> 仏国   <input type="checkbox"/> 加国   <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での標準的使用内容] 1) SLE について</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所)に下線</td> </tr> <tr> <td style="width: 10%;">米国</td> <td>ガイドライン名   National Guideline Clearinghouse <sup>1)</sup></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td>&lt;Treatment&gt; Pharmacologic therapy (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, hydroxychloroquine, corticosteroids, immunosuppressive drugs [e.g. azathioprine, cyclophosphamide, methotrexate, mycophenolate])</td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</td> <td>記載なし (成人、小児を含めて)</td> </tr> <tr> <td>ガイドラインの根拠論文</td> <td>記載なし</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td>ACR2010 (アメリカリウマチ学会学術集会抄録集) <sup>2)</sup> 1866 北米においてMMFが標準的にLupusに使用されていることを明らかにした報告が行われているが、小児用量等についての記載はない。 <b>Mycophenolate Mofetil (MMF): Physician Prescribing Practices.</b> Malani S, Ginzler EM. <b>Aim:</b> To determine physician prescribing practices for mycophenolate mofetil (MMF, CellCept®) in North America <b>Purpose:</b> MMF is commercially available and used off-label for the treatment of SLE but consensus guidelines for its use in lupus and other autoimmune diseases are lacking. We were</td> </tr> </table>	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所)に下線		米国	ガイドライン名   National Guideline Clearinghouse <sup>1)</sup>	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<Treatment> Pharmacologic therapy (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, hydroxychloroquine, corticosteroids, immunosuppressive drugs [e.g. azathioprine, cyclophosphamide, methotrexate, mycophenolate])	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし (成人、小児を含めて)	ガイドラインの根拠論文	記載なし	備考	ACR2010 (アメリカリウマチ学会学術集会抄録集) <sup>2)</sup> 1866 北米においてMMFが標準的にLupusに使用されていることを明らかにした報告が行われているが、小児用量等についての記載はない。 <b>Mycophenolate Mofetil (MMF): Physician Prescribing Practices.</b> Malani S, Ginzler EM. <b>Aim:</b> To determine physician prescribing practices for mycophenolate mofetil (MMF, CellCept®) in North America <b>Purpose:</b> MMF is commercially available and used off-label for the treatment of SLE but consensus guidelines for its use in lupus and other autoimmune diseases are lacking. We were
欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所)に下線													
米国	ガイドライン名   National Guideline Clearinghouse <sup>1)</sup>												
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<Treatment> Pharmacologic therapy (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, hydroxychloroquine, corticosteroids, immunosuppressive drugs [e.g. azathioprine, cyclophosphamide, methotrexate, mycophenolate])												
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし (成人、小児を含めて)												
ガイドラインの根拠論文	記載なし												
備考	ACR2010 (アメリカリウマチ学会学術集会抄録集) <sup>2)</sup> 1866 北米においてMMFが標準的にLupusに使用されていることを明らかにした報告が行われているが、小児用量等についての記載はない。 <b>Mycophenolate Mofetil (MMF): Physician Prescribing Practices.</b> Malani S, Ginzler EM. <b>Aim:</b> To determine physician prescribing practices for mycophenolate mofetil (MMF, CellCept®) in North America <b>Purpose:</b> MMF is commercially available and used off-label for the treatment of SLE but consensus guidelines for its use in lupus and other autoimmune diseases are lacking. We were												

		<p>interested in learning the prescribing practices for MMF among rheumatologists and nephrologists, and their experience with efficacy and toxicity.</p> <p><b>Method:</b> Approximately 700 adult and pediatric rheumatologists and nephrologists interested in SLE from the U. S. and Canada were invited via e-mail to complete an electronic survey, including 20 questions regarding their practice setting, ethnic composition of patients treated, dose and duration of MMF use, ethnic differences in response to MMF, and MMF use for extra-renal lupus and other autoimmune diseases.</p> <p><b>Results:</b> 141 physicians responded to the survey. The majority were rheumatologists (95.5%) with 3.5% nephrologists; 55% practice in an academic institution. The majority (60%) treat 10-50 SLE patients/month. African-American/Afro-Caribbeans and Caucasians were the predominant population. 57% of respondents prescribe steroids with MMF as first line therapy for active lupus nephritis, predominantly for class III and IV nephritis; 36% favor steroids plus IV cyclophosphamide (IVC). 38% of respondents continue to prescribe MMF for treatment of severe active nephritis with worsening renal function. 85% of academic vs. 71% of private physicians prescribe MMF for both induction and maintenance in lupus nephritis (p_0.04). For patients who relapse on maintenance MMF, a similar number of respondents prescribe IVC for reinduction followed by maintenance MMF vs. azathioprine maintenance. Most respondents (75%) attempt a target MMF dose of 3 grams/day. 52% prefer to continue MMF indefinitely while 41% taper and discontinue the dose after achieving remission. 53% of respondents found no racial difference in response to MMF, while 23% did not have a heterogeneous racial population. Few commented on a need for a higher MMF dose in African-American patients. MMF use for extra-renal lupus manifestations was reported for pulmonary disease (65%), hematologic (57%), cutaneous (48%), neuropsychiatric (44%), and arthritis (41%). MMF use in other autoimmune disease included systemic vasculitis (56%), inflammatory myopathies (50%), interstitial lung disease (44%), systemic sclerosis (33%).</p> <p>Most respondents change from MMF to other maintenance drugs only for side effects or insurance coverage issues. GI side effects were the most common adverse events reported (84%), followed by infection (30%), and hematologic events (27%).</p> <p><b>Conclusion:</b> Despite a lack of guidelines for MMF use, it is the first choice therapy both in remission induction and maintenance of lupus nephritis. Most physicians continue MMF for a long duration. There also appears to be considerable use</p>
--	--	---

		of MMF for treatment of extra-renal manifestations of SLE.
英国	ガイドライン名	EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) <sup>3)</sup>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<b>Lupus nephritis: treatment Recommendation</b> In patients with proliferative lupus nephritis, glucocorticoids in combination with immunosuppressive agents are effective against progression to end-stage renal disease. Long-term efficacy has been demonstrated only for cyclophosphamide-based regimens, which are however, associated with considerable adverse effects. In short- and medium-term trials, <u>mycophenolate mofetil has demonstrated at least similar efficacy compared to pulse cyclophosphamide and a more favorable toxicity profile: failure to respond by 6 months should evoke discussions for intensification of therapy.</u> Flares following remission are not uncommon and require diligent follow-up.
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし (成人、小児を含めて)
	ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Chan TM, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med 2000;343:1156-62. <sup>4)</sup></li> <li>・ Chan TM, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2005;16:1076-84. <sup>5)</sup></li> <li>・ Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med 2005;353:2219-28. <sup>6)</sup></li> <li>・ Ong LM, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. Nephrology (Carlton) 2005;10:504-10. <sup>7)</sup></li> <li>・ Contreras G, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 2004;350:971-80. <sup>8)</sup></li> </ul>
	備考	欧州リウマチ学会のガイドラインであるため、欧州全体に影響力があるものと考えられるが、代表して英国の欄に記載した。
独国	ガイドライン名	英国の記載と同様
	効能・効果 (または効能・効	

	果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
仏国	ガイドライン名	英国の記載と同様
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
加国	ガイドライン名	なし
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
豪州	ガイドライン名	なし
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	

### 3. 実施すべき試験の種類とその方法案

小児用量の設定に関しては、小規模の薬物動態試験により投与量、AUC と効果、安全性に関する検討を実施する必要があると考える。

#### 4. 参考文献一覧

- 1 ) National Guideline Clearinghouse (Web)
- 2 ) Malani. S et al. Mycophenolate Mofetil (MMF) : Physician Prescribing Practices. ACR2010 (アメリカウチ学会学術集会抄録集) 1866
- 3 ) Bertsias G, et al. Ann Rheum Dis. 2008 Feb;67 (2) :195-205. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics.
- 4 ) Chan TM, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med 2000;343:1156-62.
- 5 ) Chan TM, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2005;16:1076-84.
- 6 ) Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med 2005;353:2219-28.
- 7 ) Ong LM, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. Nephrology (Carlton) 2005;10:504-10.
- 8 ) Contreras G, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 2004;350:971-80.
- 9 ) Houssiau FA, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. Ann Rheum Dis. 2010;69:2083-9.
- 10 ) Ginzler EM, et al. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. Arthritis Rheum. 2010;62:211-21.
- 11 ) Merrill JT, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. Arthritis Rheum. 2010 Jan;62 (1) :222-33.
- 12 ) Radhakrishnan J, et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. Kidney Int. 2010;77:152-60.
- 13 ) Appel GB, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 2009;20:1103-12.
- 14 ) Bao H, et al. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. J Am Soc Nephrol. 2008;19:2001-10.
- 15 ) Ginzler. M. et al. Aspreva Lupus Management Study (ALMS) : Maintenance Results. ACR2010 (アメリカウチ学会学術集会抄録集) 2085
- 16 ) Isenberg D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. Rheumatology (Oxford). 2010;49:128-40.
- 17 ) Radhakrishnan J, et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. Kidney Int. 2010 77 (2) :152-60.
- 18 ) Sinclair A, et al. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for



lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus*. 2007;16:972-80.

- 19 ) Wang J, et al. Induction therapies for class IV lupus nephritis with non-inflammatory necrotizing vasculopathy: mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2007;16:707-12.
- 20 ) Grootsholten C, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2006;70:732-42.
- 21 ) Kazrya I, et al. Mycophenolate mofetil treatment in children and adolescents with lupus. *Arch Dis Child*. 2010 Dec;95(12):1059-61
- 22 ) Aragon E et al. Good outcomes with mycophenolate-cyclosporine-based induction protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. *Lupus*. 2010 Jul;19(8):965-73.
- 23 ) Falcini F, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of Juvenile onset SLE: a multicenter study. *Lupus* 2009; 18: 139-43.
- 24 ) Filler G, et al. : Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. *Pediatr Nephrol* 2003, 18:445-9.
- 25 ) Buratti S, et al. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001;28:2103-8.
- 26 ) Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:833-9.
- 27 ) Han F, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol*. 2011;33:185-92.
- 28 ) Hiemstra TF, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:2381-8.
- 29 ) Le EN, et al. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1104-7
- 30 ) Shinjo SK, et al. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1871-5.
- 31 ) Liossis SN, et al. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1005-8.
- 32 ) George K, et al. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1603-1611.
- 33 ) Uleryk EM, et al. Mycophenolate Mofetil for Induction Treatment of Lupus Nephritis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol* 2011;38:69-78.
- 34 ) Zhu B, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22: 1933-1942.

資料 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」要望書（抜粋）

1. 要望内容に関連する事項

要望する医薬品	成分名 (一般名)	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
	販売名	ソル・メドロール静注用 40mg、同 125mg、同 500mg、同 1000mg
	会社名	ファイザー株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	<p>1. Endocrine Disorders 2. Rheumatic Disorders 3. Dermatologic Disease 4. Allergic States 5. Gastrointestinal Disease 6. Hematologic Disorders 7. Edematous States To induce diuresis or remission of proteinuria in the nephritic syndrome, without uremia, of the idiopathic type or that due to lupus erythematosus 8. Nervous system (米国PDRより)</p> <p>今回の要望： ・治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 <u>全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患</u></p>
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	<p>・治療抵抗性のリウマチ性疾患（要望） <u>通常のプレドニゾロン使用（2mg/kg）で効果がないリウマチ性疾患に対してメチルプレドニゾロンとして1日30mg/kg（最大量1g）を使用する。症状によって追加投与を行う。幼児，小児については，その症状の重篤度や薬剤に対する反応に応じて，減量して使用できる。但し，24時間毎に，0.5 mg/kg以上の投与をすること。</u></p> <p>日本の添付文書 ・出血性ショック 通常メチルプレドニゾロンとして1回125～2000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。なお、症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。 ・感染性ショック 成人にはメチルプレドニゾロンとして1回1000mgを緩徐に</p>

		<p>静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1000mgを追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>・腎臓移植に伴う免疫反応の抑制 通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日40～1000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>・受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合）における神経機能障害の改善 受傷後8時間以内に、メチルプレドニゾロンとして30mg/kgを15分間かけて点滴静注し、その後45分間休薬し、5.4mg/kg/時間を23時間点滴静注する。</p> <p>米国PDRより <u>When high dose therapy is desired, the recommended dose of Solu-medrol, sterile powder is 30mg/kg administered intravenously over at least 30 minutes. Dosages may be reduced for infants and children but should be governed more by the severity of the condition and response of the patient than by age or size. It should not be less than 0.5mg/kg every 24 hours</u> 下線部：今回要請の用法・用量</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> 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><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 自己免疫疾患に属するこれらの疾患は、小児、成人の区別なく、多彩な臓器症状（皮膚、関節、心臓、腎臓、漿膜、神経、血管等）と炎症所見を呈し、早期診断、早期治療が重要である。治療が遅きに失すると死亡あるいは重篤な結果（腎不全、多臓器不全）に至ることから、重篤性の区分はア（生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患））と判断した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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>	

	<p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>SLE、強皮症、全身性血管炎、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患は、その多くが治療に抵抗して死亡率が高く、または重い障害を残すような難治性病態を特徴とする。治療の主体はステロイド薬ではあるが、難治性病態にはメチルプレドニゾン・パルス療法とシクロホスファミド・パルスとの併用療法が公知の療法として広く用いられており、後者のシクロホスファミド・パルスは本邦で2011年に承認された。これらの疾患の生命予後は改善し、患者のQOLの向上にも多大に貢献していることから、医療上の有用性は高いと判断した(区分 ウ)。</p>
備考	メチルプレドニゾン・パルス療法は、すでに第1回本検討会議で「難治性小児ネフローゼ症候群」において公知申請にて効能追加が承認されている。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州					
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <p>欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)</p>					
	<table border="1"> <tr> <td>米国</td> <td>販売名(企業名)</td> <td>Pharmacia &amp; Upjohn Company</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果</td> <td> <p>本剤は、経口投与が不可能で、本剤の含量、剤形、及び投与経路が症状の治療法として適切な場合に、静注又は筋肉内注射により以下の疾患に適応される。</p> <p>1. 内分泌疾患</p> <p>原発性又は続発性副腎皮質不全(ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。必要に応じて、合成類似化合物を電解質コルチコイドと共に用いることができる。幼児に対しては、電解質コルチコイドの補給が特に重要である)</p> <p>急性副腎皮質不全(ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。特に合成類似化合物を適用する場合は、電解質コルチコイドの補給が必要な場合がある)</p> <p>既知の副腎機能障害又は副腎皮質予備力に疑いがある患者における術前及び重傷又は重病時副腎皮質不全が認められる又は疑われる場合の通常治療に対する無反応性ショック</p> <p>先天性副腎過形成</p> <p>非化膿性甲状腺炎</p> <p>癌に伴う高カルシウム血症</p> <p>2. リウマチ障害</p> <p><u>以下の疾患における短期間投与の補助療法(患者の急性発作又は増悪緩和のため):</u></p> <p><u>外傷後の変形性関節炎</u></p> <p><u>変形性関節炎における滑膜炎</u></p> <p><u>関節リウマチ(若年性を含む)</u></p> </td> </tr> </table>	米国	販売名(企業名)	Pharmacia & Upjohn Company		効能・効果
米国	販売名(企業名)	Pharmacia & Upjohn Company				
	効能・効果	<p>本剤は、経口投与が不可能で、本剤の含量、剤形、及び投与経路が症状の治療法として適切な場合に、静注又は筋肉内注射により以下の疾患に適応される。</p> <p>1. 内分泌疾患</p> <p>原発性又は続発性副腎皮質不全(ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。必要に応じて、合成類似化合物を電解質コルチコイドと共に用いることができる。幼児に対しては、電解質コルチコイドの補給が特に重要である)</p> <p>急性副腎皮質不全(ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。特に合成類似化合物を適用する場合は、電解質コルチコイドの補給が必要な場合がある)</p> <p>既知の副腎機能障害又は副腎皮質予備力に疑いがある患者における術前及び重傷又は重病時副腎皮質不全が認められる又は疑われる場合の通常治療に対する無反応性ショック</p> <p>先天性副腎過形成</p> <p>非化膿性甲状腺炎</p> <p>癌に伴う高カルシウム血症</p> <p>2. リウマチ障害</p> <p><u>以下の疾患における短期間投与の補助療法(患者の急性発作又は増悪緩和のため):</u></p> <p><u>外傷後の変形性関節炎</u></p> <p><u>変形性関節炎における滑膜炎</u></p> <p><u>関節リウマチ(若年性を含む)</u></p>				

		<p>関節リウマチ（低用量維持療法が必要な場合がある）</p> <p><u>急性及び亜急性滑液包炎</u></p> <p><u>上顎炎</u></p> <p><u>急性非特異的腱鞘炎</u></p> <p><u>急性痛風関節炎</u></p> <p><u>乾癬性関節炎</u></p> <p><u>強直性脊椎炎</u></p> <p>3. 膠原病</p> <p><u>以下の疾患における増悪期間中又は維持療法中：</u></p> <p><u>全身性エリテマトーデス</u></p> <p><u>全身性皮膚筋炎（多発性筋炎）</u></p> <p><u>急性リウマチ性心臓炎</u></p> <p>4. 皮膚疾患</p> <p>天疱瘡</p> <p>重症多形紅斑（スティーブンス・ジョンソン症候群）</p> <p>剥離性皮膚炎</p> <p>疱疹状皮膚炎</p> <p>重症脂漏性皮膚炎</p> <p>重症乾癬</p> <p>菌状息肉症</p> <p>5. アレルギー状態</p> <p>以下の疾患の適切な通常療法に対して難治性を示す重度又は身体機能を損なうアレルギー症状の管理：</p> <p>気管支喘息</p> <p>接触性皮膚炎</p> <p>アトピー性皮膚炎</p> <p>血清病</p> <p>季節性又は通年性アレルギー性鼻炎</p> <p>薬物過敏症反応</p> <p>輸血時の蕁麻疹様反応</p> <p>急性非感染性喉頭浮腫（エピネフリンを第一選択薬とする）</p> <p>6. 眼疾患</p> <p>眼に関する重度急性及び慢性のアレルギー及び炎症性疾患：</p> <p>眼帯状疱疹</p> <p>虹彩炎、虹彩毛様体炎</p> <p>脈絡網膜炎</p> <p>びまん性後部ブドウ膜炎及び脈絡膜炎</p> <p>視神経炎</p> <p>交感性眼炎</p> <p>前眼部炎症</p> <p>アレルギー性結膜炎</p> <p>アレルギー性角膜辺縁潰瘍</p>
--	--	--

			<p>角膜炎</p> <p>7. 消化器疾患 以下疾患の重篤時における緩和： 潰瘍性大腸炎（全身療法） 限局性腸炎（全身療法）</p> <p>8. 呼吸器疾患 症候性サルコイドーシス ベリリウム症 適切な抗結核化学療法を併用した場合の劇症又は播種性肺結核 他の方法では管理できないレフラー症候群 嚥下性肺臓炎</p> <p>9. 血液学的障害 後天性（自己免疫性）溶血性貧血 成人における特発性血小板減少性紫斑病（静注のみ、筋肉内注射は禁忌） 成人における続発性血小板減少症 赤芽球減少症（赤血球貧血） 先天性（赤血球）再生不良性貧血</p> <p>10. 腫瘍性疾患 以下疾患の一時的管理： 成人における白血病及びリンパ腫 小児における急性白血病</p> <p>11. 浮腫性疾患 <u>特発性又はエリテマトーデスによる尿毒症を伴わないネフローゼ症候群における利尿作用と蛋白尿の緩和</u></p> <p>12. 神経系 多発性硬化症の急性増悪</p> <p>13. その他 適切な抗結核化学療法を併用した場合のくも膜下ブロック又は切迫ブロックを伴う結核性髄膜炎 神経学的又は心筋障害を伴う旋毛虫症（1970年12月承認）</p>
		<p>用法・用量</p>	<p><u>高用量の治療が必要な場合の推奨用量は、本剤30mg/kgを最低30分かけて静脈注射する。本用量を48時間中4～6時間毎に反復投与する。</u></p> <p>一般に、高用量コルチコステロイド療法は患者の状態が安定するまでの間に限って継続できる。通常48～72時間を超えない。</p> <p>短期間の高用量コルチコイド療法における副作用はまれであるが、消化性潰瘍がおこる可能性がある。予防的制酸薬療法が適応となる場合がある。</p> <p>その他の指示として、初回投与量は対象とする臨床的障害に応じて、メチルプレドニゾロンとして10～40mgとする。重度、急性期の短期間の</p>

		<p>治療では、より高用量の投与が必要となる場合がある。通常、初回投与は数分かけて静脈内投与する。以後の用量は患者の反応と臨床状態に応じた間隔で静脈内又は筋肉内注射する。コルチコイド療法は通常療法の補助療法であり代替治療ではない。</p> <p>乳児及び小児では投与量を減量させるが、年齢又は体格よりも、むしろ症状の重症度及び患者の反応によるものとする。投与量は、24時間ごと0.5mg/kg未満にならないようにする。</p> <p>数日以上投与を行う場合は、投与量を減少させるか漸減させて中止する。慢性疾患の自然寛解期では、本剤による治療を中止すること。長期投与中は尿検査、食後2時間後血糖、血圧測定、体重などの基本的な臨床検査及び胸部X線を定期的実施する。潰瘍歴又は重度の消化不良を伴う患者については、上部消化器X線撮影を行うことが望ましい。</p> <p>本剤は静脈内又は筋肉内注射又は点滴静注によって投与され、初期救急治療においては静脈内投与が望ましい。静脈内（又は筋肉内注射）投与する場合、指示通りに溶液を調整すること。数分かけて目標用量を静脈内投与すること。必要に応じて、注射用水又は他の適切な希釈剤（以下を参照）をAct-0-Vial瓶に加えて希釈し、指示量を投与する。</p> <p>点滴静注用に溶液を調整する場合は、まず指示通りに注射用の溶液を調整する。次に本溶液に規定量の5%ブドウ糖液、生理食塩液、又は5%ブドウ糖生理食塩液を加えること。</p> <p>○多発性硬化症 多発性硬化症の急性増悪期の治療では、プレドニゾロンとして、1日200mgを1週間投与後、1ヵ月80mg隔日投与により効果が示されている（メチルプレドニゾロン4mgはプレドニゾロン5mgに相当する）。</p>
	備考	<p>Solu-Medrol 40mg: 1959年4月 Solu-Medrol 125mg : 1965年4月 Solu-Medrol 500mg : 1970年12月 Solu-Medrol 1g : 1970年12月 Solu-Medrol 2g : 1985年2月 (いずれも本剤の承認年月である。)</p>
英国	販売名（企業名）	Pharmacia Limited
	効能・効果	
	用法・用量	小児で高用量を要する適応症；血液学的，リウマチ，腎臓，皮膚疾患の推奨量は，30 mg/kg/日であり，1g/日を最大量とする。
	備考	

独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	本剤は独国で承認されていない (マーケット上の理由によりファイザー社は本剤の承認を取り下げた)。
仏国	販売名 (企業名)	PFIZER HOLDING FRANCE
	効能・効果	<u>全身型播種性エリテマトーデスで腎外症状。リウマチ性多発性関節炎の急性症状。</u>
	用法・用量	プレドニゾン5 mgと同等の抗炎症作用 (同力価) : メチルプレドニゾン4 mg。 本剤は、ネブライザーによる吸入投与には適していない。 本剤は、高用量副腎皮質ホルモン療法が必要な場合に用いる。 用量は適応によって異なる： - <u>リウマチ性多発性関節炎の急性症状、特定の全身性疾患の腎外症状、特定の壊死性血管炎、特定の糸球体障害発作の治療</u> : 1日500 mg~1 g。 - 臓器移植、移植片拒絶反応 : 10~15 mg/kg/日 - 移植片対宿主反応 : 48時間の期間に6時間ごとに10~20 mg/kg/日、ただし500 mg/m <sup>2</sup> まで。 投与は静脈内に行う： - 直接低速注射、最低注射時間 : 20~30分 (副作用の項参照) - 点滴静脈内注射、等張塩化ナトリウム注射液またはブドウ糖溶液に溶かす。 この高用量副腎皮質ホルモン療法は一般に3~5日間に限定して行う。
備考	SOLUMEDROL 500 mg, poudre pour solution injectable: 1991年9月 SOLUMEDROL 1g, poudre et solvant pour solution injectable: 1991年9月 (いずれも本剤の承認年月である。)	
加国	販売名 (企業名)	Pfizer Canada Inc.
	効能・効果	<u>補助療法として、急性全身性エリテマトーデス、急性リウマチ熱、急性痛風</u>
	用法・用量	<u>生命にかかわる状態での補助療法 (例、ショック状態) として、SOLU-MEDROL (methylprednisolone sodium succinate) の推奨用量は、本剤30mg/kgを最低30分かけて静脈注射する。本用量を48時間中4~6時間毎に反復投与する。</u>
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	Pfizer Australia Pty Ltd
	効能・効果	<u>2. リウマチ障害</u> <u>以下の疾患における短期間投与の補助療法 (患者の急性発作又は増悪緩和のため) :</u> <u>外傷後の変形性関節炎</u>



		<u>変形性関節炎における滑膜炎</u> <u>関節リウマチ（若年性を含む）</u> <u>関節リウマチ（低用量維持療法が必要な場合がある）</u> <u>急性及び亜急性滑液包炎</u> <u>上顎炎</u> <u>急性非特異的腱鞘炎</u> <u>急性痛風関節炎</u> <u>乾癬性関節炎</u> <u>強直性脊椎炎</u> <u>3. 膠原病</u> <u>以下の疾患における増悪期間中又は維持療法中：</u> <u>全身性エリテマトーデス</u> <u>全身性皮膚筋炎（多発性筋炎）</u> <u>急性リウマチ性心臓炎</u> <u>11. 浮腫性疾患</u> <u>特発性又はエリテマトーデスによる尿毒症を伴わないネフローゼ症候群における利尿作用と蛋白尿の緩和</u>
	用法・用量	<u>高用量の治療が必要な場合の推奨用量は、本剤 30mg/kg を最低 30 分かけて静脈注射する。本用量を 48 時間中 4～6 時間毎に反復投与する。</u>
	備考	

### 3. 実施すべき試験の種類とその方法案

本薬剤の臨床的有用性と豊富な集積データより、可及的速やかな承認を希望しており、そのためには公知申請を要望する。

### 4. 参考文献一覧

- 1) Nakakura H et al. A case report of successful treatment with plasma exchange for hemophagocytic syndrome associated with severe systemic juvenile idiopathic arthritis in an infant girl. Therapeutic Apheresis and Dialysis 13:71-76, 2009
- 2) 和合正邦 他. Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome を発症した全身型若年性特発性関節炎の 1 例. 小児科臨床 60:439-446, 2007
- 3) 下島圭子 他. 川崎病として治療を開始し、マクロファージ活性化症候群に移行した全身型若年性特発性関節炎の 1 例. 小児科臨床 59:455-462, 2006
- 4) 中島章子 他. メチルプレドニゾロンパルス・シクロフォスファミドパルス併用療法を行った全身性エリテマトーデスの男児 3 例のまとめ. 日本臨床免疫学会誌 28:343-348, 2005
- 5) 中島章子 他. メチルプレドニゾロンパルス・シクロフォスファミドパルス併用療法を行った抗リン脂質抗体症候群・シェーグレン症候群合併型全身性エリテマトーデスの 1 男児例. 小児科臨床 57: 1115-1120, 2004
- 6) 森井志歩 他. 治療に苦慮した若年性特発性関節炎の 1 例. トヨタ医報 13:34-38, 2003.
- 7) 西村直子 他. シクロスポリンとプレドニゾロンの併用が有効であったマクロファージ活性化症候群の 1 例. 小児科 43: 254-257, 2002.
- 8) 宮前多佳子 他. 小児期発症ループス腎炎緩解維持の改善 メチルプレドニゾロン・パルス療法後の緩解維持療法における免疫抑制剤導入の効果. リウマチ 39:829-835, 2000.

- 9) 森 雅亮 他. メチルプレドニゾロン・パルス療法及びシクロホスファミド・パルス療法により症状の鎮静化をみた顕微鏡的多発動脈炎の1男児例. リウマチ 39: 664-669, 1999.
- 10) 伊部 正明. 小児ループス腎炎における疾患活動性および治療効果の指標としてのC3、CH50の有用性について. リウマチ 34: 715-24, 1994.
- 11) 和田靖之 他. 小児膠原病における Hemophagocytic syndrome の2例. 小児科診療 57:991-997, 1994
- 12) 国富泰二 他. 心膜炎を発症した2例の若年性関節リウマチに対するパルス療法. 臨床リウマチ 2:150-157, 1989.
- 13) Ichikawa Y. et al. [Methylprednisolone pulse therapy for SLE patients with CNS disorder]. [Japanese] Ryumachi 34:733-43, 1994.
- 14) Honma M. et al. [Double blind trial of pulse methylprednisolone versus conventional oral prednisolone in lupus nephritis]. [Japanese] Ryumachi 34:616-27, 1994.
- 15) Illei GG et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. Annals of Internal Medicine 135 : pp 248-257, 2001.

## 6. 参考文献一覧

- 1) 「若年性特発性関節炎 初期診療の手引き-2007年」(日本リウマチ学会小児リウマチ委員会)
- 2) 武井修治; 「若年性特発性関節炎とはどんな病気か」(よくわかる関節リウマチのすべて/永井書店 p139-150)
- 3) Ruperto N. et al.; Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial.; Lancet. 372(9636): 383-91, 2008
- 4) Ruperto N. et al.; Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis.; Arthritis & Rheumatism. 62(6): 1792-802, 2010
- 5) Ruperto N. et al.; Abatacept improves Health-Related Quality of Life, Pain, Sleep Quality, and Daily Participation in Subjects With Juvenile Idiopathic Arthritis.; Arthritis Care & Research. 62(11): 1542-1551. 2010.
- 6) Zulian F. et al. Abatacept for Severe Anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Refractory Juvenile Idiopathic Arthritis-Related Uveitis. Arthritis Care & Research. 62(6): 821-825, 2010.
- 7) Beresford MW. et al.; Juvenile idiopathic arthritis: new insights into classification, measures of outcome, and pharmacotherapy. ; Paediatric Drugs. 13(3): 161-73, 2011.
- 8) Goldzweig O. et al. ; Abatacept in the treatment of polyarticular JIA: development, clinical utility, and place in therapy. ; Drug design, development & therapy. 5: 61-70, 2011.
- 9) Jaasmin B Kuemmerle Deschner. et al. Abatacept in difficult-to-treat juvenile idiopathic arthritis. Biologics: Targets & Therapy. 2(4): 865-874, 2008.
- Textbook of Pediatric Rheumatology, 6th ed. J.T.Cassidy, R.E.Petty, R.M.Laxer, et al.(eds.), 2011
- 10) 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features (Arthritis Care & Research, 63 (4), 465-482, 2011)
- 11) 川村 信明; 若年性特発性関節炎 (JIA) に対する abatacept の効果; リウマチ科 43(2)186-160(2010)

## 「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 井上 美津子 昭和大学歯学部 小児成育歯科学講座

### 研究要旨

小児の歯科臨床において無痛的に処置を行うために局所麻酔注射は必要不可欠なものである。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ため、適応外使用となっている現状である。

本研究では、大学病院の小児歯科外来における歯科用局所麻酔剤の使用状況や不快事項、アレルギーのある小児への対応などについてアンケートによる調査を実施し、その結果を集計・分析することで安全性に関する検討を行った。

### 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剤は不可欠であるが、国内で使用されている歯科用局所麻酔剤については、添付文書に小児での用法・用量が記載されておらず、適応外使用を余儀なくされている。日本小児歯科学会では、平成15年～16年に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の発現状況に関する調査を行い、結果として4,145名の歯科用局所麻酔剤使用事例の情報が収集され、使用状況や不快事項についての分析が行われた。しかし、最近の小児う蝕の減少やアレルギーを有する小児の増加に伴って、局所麻酔剤の使用実態にも変化が生じていることが推測されるため、本研究では大学病院小児歯科外来における歯科用局所麻酔剤の使用実態の現状を把握することを目的に調査を行った。

### B. 研究方法

全国29歯科大学の小児歯科にアンケートを郵送し、大学病院の小児歯科外来における歯科用局所麻酔薬の使用実態を調査した。調査項目は、外来で使用している薬剤名、1日の平均患

者数に対する局所麻酔剤の使用状況、局所麻酔剤に関連した不快事項、アレルギーのある患者への対応などである。

### C. 結果

アンケートを郵送した29校のうち27校から回答を得た。

#### 1. 外来に常備されている局所麻酔剤

複数の局所麻酔剤を常備している大学が多くみられ、オーラ注®（リドカイン製剤）、シタネスト・オクタプレシン®（プロピトカイン製剤）が21校で用いられており、次いでスキन्दネスト®（メピバカイン製剤）が17校、キシロカイン®（リドカイン製剤）が15校で用いられていた。最も使用頻度の高い薬剤はすべての大学でオーラ注®またはキシロカイン®でリドカイン製剤であった。

#### 2. 歯科用局所麻酔剤の使用状況

1日の平均的な患者数は30名以内の大学から61名～70名の大学まで分布しており、また1日の平均的なカートリッジの使用量は5本以内の大学から20本以上の大学まで様々であった。1日の平均患者数に対する局所麻酔剤の使

用状況には大学により差がみられたが、全体では来院患者の約 30%の小児に対して局所麻酔剤を用いた歯科治療が行われていた。

### 3. 最近 2 年間の局所麻酔剤に関しての不fast事項

咬傷や針刺し事故などの偶発症を除いて、明らかに局所麻酔剤が原因と考えられる不fast事項の有無については、27 校すべてから「なし」の回答が得られた。

### 4. アレルギーのある小児に対するの対応（複数回答）

小児歯科の外来で皮内テストやスクラッチテストなどのアレルギーテストを行っている大学が 9 校、歯科麻酔科の協力のもとにアレルギーテストを行っていたり、麻酔医立ち会いのもとで治療を行っている大学が 21 校、医科（小児科または皮膚科）への対診や医科でのアレルギーテストを依頼している大学が 21 校と、多くの大学で歯科麻酔科や医科と連携してアレルギー検査や治療を実施していた。

局所麻酔剤にアレルギーが認められた小児への対応としては、麻酔医または小児科医立ち会いのもとで治療を行ったり、局所麻酔剤を使用せず全身麻酔下で処置を行うという回答が多かった。

### 5. 局所麻酔剤を用いて治療を行った小児に対する術後の注意

局所麻酔下での治療後の注意については、咬傷に対するものがほとんどで、口頭での注意やシールの貼布、注意点を列挙した用紙の配布などの対応がとられていた。

## D. 考察

大学病院の小児歯科における歯科用局所麻酔剤の使用実態をみると、薬剤の種類としては従来からよく用いられてきたエピネフリン添加リドカイン製剤（キシロカイン®、オーラ注®）に加えて、エピネフリン以外の血管収縮薬を用いたもの（シタネスト・オクタプレシン®）や血管収縮薬や酸化防止剤・防腐剤も無添加なもの（ス

キャンドネスト®）を常備して、状況に応じて使用している大学が多くみられたが、最もよく用いられているのは従来と同様リドカイン製剤であった。血管収縮薬無添加のものは、麻酔の持続時間が短めなことや止血時間が延長しやすいことなどから使用が限られる面もあるかと推察された。

小児のう蝕の減少により、小児歯科外来を訪れる小児患者の主訴も様々になり、重症う蝕の治療は減少しているものと思われるが、局所麻酔が必要な患者は来院患者の約 3 割程度であった。単純計算すると大学病院の小児歯科だけで年間 8 万人以上の小児に局所麻酔を用いた歯科治療が行われていることになるが、最近 2 年間で局所麻酔剤に直接関連した事故は生じていなかった。

局所麻酔の安全性を確保する上ではアレルギーのある小児への対応が重要となるが、多くの大学で歯科麻酔科や医科と連携して検査や歯科治療を行う体制がとられていた。小児に対する安全性が確立されていない現状での局所麻酔剤の使用にあたっては、アレルギーなどに対する慎重な対応が必要と考えられる。

## E. 結論

大学病院の小児歯科外来での局所麻酔剤の使用実態について調査を行った結果、複数の薬剤を常備して状況に応じて使いわけている現状が示された。また、使用の安全性の確保のために、アレルギーのある小児への応用にあたっては、歯科麻酔科や医科との連携をとって検査や歯科治療を実施している大学が多くみられた。

## F. 参考文献

井上美津子, ほか: 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. 小児歯誌, 2005; 43: 561-570.