

12. 日本小児心身医学会

1. 小児医薬品を対象とした臨床試験・治験への取り組みと立案・実施等での障害や疑問

臨床試験・治験への取り組み：学会員の要望があり本学会薬事委員会でアナウンスが必要と評価した薬剤に関しては、メーリングリストや学会で情報を提供する。

実施に向けての障害：①勤務先に治験実施体制が配備されていない。②精神科の協力が得られない。

2. コンパッショネートユース医薬品（国内で市販されていないで独自に輸入している）の国内導入の取り組みの進捗と障害・問題点

コンパッショネートユース医薬品はほとんどない。平成10年度大西班の医薬品の動向で挙げられた表中の薬物ではメラトニンがあり、メラトニン受容体アゴニスト（ラメルテオン）が発売されているが小児適応はない。

3. 各分科会が関連するガイドラインに記載のある適応外医薬品について、適応外使用解決に向けての取り組み

以下のガイドラインに適応外医薬品が掲載されており、エビデンス収集中である。

- ①小児起立性調節障害診断・治療ガイドライン 2005
- ②小児科医のための不登校診療ガイドライン
- ③小児の神経性無食欲症診療ガイドライン第1版
- ④くり返す子どもの痛みの理解と対応ガイドライン

4. 「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」で提出した医薬品のその後の経緯と、その後の要望提出状況

なし

5. 研究班へのご意見、ご要望

向精神薬に関しては、小児科学会分科会内の協力だけでは不十分であり、精神科関連学会との協調がなければ治験が進行しない。

15. 日本小児精神神経学会

小児精神神経学会薬事委員会

1. 小児医薬品を対象とした臨床試験・治験への取り組みと立案・実施等での障害や疑問

小児神経学会、小児心身医学会協同して、現在リスペリドンとアリピプラゾールの治験が進行中である。

2. コンパッションエートユース医薬品（国内で市販されていないで独自に輸入している）の国内導入の取り組みの進捗と障害・問題点

現在、当学会に関連するコンパッションエートユース医薬品の問題について特に目立ったものはないが、今後の動向を適宜把握していくことは大切であると思われる。

3. 各分科会が関連するガイドラインに記載のある適応外医薬品について、適応外使用解決に向けての取り組み

1.と同様である。

4. 「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」で提出した医薬品のその後の経緯と、その後の要望提出状況

1.と同様である。

5. 研究班へのご意見、ご要望

今回当学会では各委員の日程調整が困難であり欠席となったことを心よりお詫び申し上げます。今後も、このような会議等ございましたら是非とも出席するようにしたいと思いますので、できるだけ早く日程をお知らせください。よろしくお願いいたします。

17. 日本小児東洋医学会

日本小児東洋医学会の課題(配付資料)

公立陶生病院小児科 山口英明

- 1 小児漢方の手引き作成 : 次年度はじめに出版予定(小児医事出版社)
- 2 五苓散座薬の臨床試験 : 次年度実施予定

小児漢方治療の手引き

目次

発刊によせて:和田

本書の目的:崎山

総論

1. 小児の漢方治療の歴史:青山
2. 漢方薬の使い方:エキス剤を中心に
 - 1)漢方薬の使用根拠:山口
 - 2)薬効による使い方:山口
免疫調節、消化機能、鎮咳作用、情緒安定、水分調節 成長補助
 - 3)腹診による使い方:崎山
3. 漢方薬の効かせ方:
 - 1)なぜ効くのか:田代
 - 2)現代薬理学からの解析:稲垣
4. 漢方薬の飲ませ方
 - 1)内服・座薬:森
 - 2)母子同服:斉藤
5. 漢方薬の副作用とその予防:宮川・山口・崎山

各論

1. かぜ症候群・気管支炎:山岡
2. 鼻閉・いびき・咽頭扁桃炎:木村
3. インフルエンザ:黒木

4. 嘔吐・下痢:豊川
 5. 胃腸炎:森
 6. 腹痛・便秘:森
 7. 気管支喘息:本城
 8. 湿疹・アトピー性皮膚炎:佐守・崎山
 9. アレルギー体質(花粉症・蕁麻疹・食物):佐守
 10. 頻尿・夜尿症:岩間
 11. 血尿・腎炎・ネフローゼ症候群:宮川
 12. 浮腫・脱水症:鈴木
 13. 起立性調節障害:青山
 14. 不整脈・心疾患:田内
 15. 夜泣き・チック・神経過敏・寝ぼけ:西村
 16. 神経性食思不振症・摂食障害:川嶋
 17. 過換気症候群・痙攣・てんかん:西村
 18. 不登校・適応障害・家庭内暴力:川嶋
 19. 自閉症・発達障害:川嶋
 20. 重症心身障碍児(者):平岩
 21. 虚弱児:崎山
 22. 水太り・肥満・II型糖尿病:崎山
 23. 冷え症:崎山
 24. 小児の自己免疫病:鈴木
 25. 小児がん:和田
 26. 小児救急外来の漢方:崎山
 27. 小児外科領域の漢方:大谷
 28. 思春期の漢方:古賀
 29. 弁証論治による日本漢方医療用エキス製剤の臨床応用:梁
おわりに:崎山
- 漢方処方索引

19. 日本小児救急医学会

薬事委員会委員長
中川 聡
(代理 照屋秀樹)

1. 小児医薬品を対象とした臨床試験・治験への取り組みと立案・実施等での障害や疑問
・現時点で、臨床試験・治験予定なし。
2. コンパッショネートユース医薬品（国内で市販されていないで独自に輸入している）の国内導入の取り組みの進捗と障害・問題点
・ハイドロキシクロロキン（肺胞蛋白症で使用）
3. 各分科会が関連するガイドラインに記載のある適応外医薬品について、適応外使用解決に向けての取り組み
・「小児腸重積症診療ガイドライン」；適応外使用医薬品の記載はない。
4. 「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」で提出した医薬品のその後の経緯と、その後の要望提出状況
(第2回募集)
 - a. 0.01%アドレナリン注射液（心停止時の補助治療としての開発要望）：
第一三共が開発を担当。学会からはプレフィルド・シリンジでの開発を要望しているが、当該担当会社はその技術を有しないため、現段階ではアンプルでの開発を優先させており、プレフィルド・シリンジについては開発を検討中。
 - b. バソプレシン注射液（心停止時の補助治療としての適応拡大）：
現時点では適応拡大の予定なし。
 - c. バソプレシン注射液（ショック時の昇圧としての適応拡大）：
日本麻酔科学会の医薬品ガイドラインに記載あり。保険の支払いの対象。
 - d. ロラゼパム注射液（人工呼吸中の鎮静としての開発）：
痙攣重積の治療薬としての開発中と聞いている（ファイザー）。この薬剤が市場に出たのちに、人工呼吸中の鎮静として適応拡大を要望するかどうかを再度検討。
(第3回募集)
cisatracurium（筋弛緩薬）、levosimendan（心不全治療薬）、aminocaproic acid（止血薬）、ketorolac（非ステロイド性鎮痛薬）の4種類の薬剤の開発を要望した。

20. 日本小児リウマチ学会

日本小児リウマチ学会薬事委員会

1. 小児医薬品を対象とした臨床試験・治験への取り組みと立案・実施等での障害や疑問
 - 1) 小児医薬品を対象とした臨床試験・治験への取り組み
 - ・ 24ヶ月齢以下の免疫抑制状態児に対するパリミズマブ (2013. 8. 22 承認)
 - ・ 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 (治験実施中)
 - ・ 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 (治験実施中)
 - ・ クリオピリン関連周期性症候群以外の自己炎症性疾患に対するカナキヌマブ (国際治験準備中)
 - ・ 高安病に対するトシリズマブ (成人領域との共同臨床試験を準備中)
 - 2) 立案・実施等での障害や疑問：とくになし。
2. コンパッショネートユース医薬品 (国内で市販されていないで独自に輸入している)の国内導入の取り組みの進捗
 - ・ サリドマイド (「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第3回募集」で提出)
3. 各分科会が関連するガイドラインに記載のある適応外医薬品について、適応外使用解決に向けての取り組み
 - ・ ミコフェノール酸モフェチル (「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」で提出し、公知申請のための参考資料を作成中)
 - ・ コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム (「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」で提出し、公知申請で承認。現在、添付文書改訂作業中)

4. 「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」で提出した医薬品のその後の経緯と、その後の要望提出状況

1) 「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」で提出した医薬品のその後の経緯

・第2回募集では、以下の3品目を提出した。

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

→現在、多施設で臨床試験を実施中。

② ループス腎炎に対するミコフェノール酸モフェチル

→親学会である日本リウマチ学会内に、ループス腎炎に対するミコフェノレート使用調査委員会を設置し、公知申請に向けて、小学校高学年程度以上の小児および成人の本剤の使用実態調査を行うことにより、本邦の用法用量を決定するための基礎データづくりを実施している。

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

→公知申請にて認められ、現在添付文書改訂作業中。

2) その後の要望提出状況

・第3回募集（2013年12月27日締切）では、以下の3品目を提出した。

① 全身型若年性特発性関節炎に対するカナキヌマブ（IL-1β阻害薬）

② 家族性地中海熱に対するコルヒチン

③ 慢性肉芽腫におけるサリドマイド

（文責：横浜市立大学 森）

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
平成 25 年度分担研究報告書

小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究

分担研究課題：小児リウマチ学会からの報告～小児リウマチ性疾患における
適応外医薬品の用法・用量に関する研究

分担研究者：森 雅亮〔横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児科部長〕

研究内容の要旨

「医療上の必要性が高い未承認薬・適応外検討会議第 1 回募集」において懸案事項の一つであった『24 か月齢以下の免疫抑制状態児に対するパリミズマブ』は、臨床試験を実施し、最終的に 2013 年 8 月 22 日に承認を取得した。

また、「同検討会議第 2 回募集」で、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ループス腎炎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申請審議の結果、①は臨床試験実施、②は公知申請を目指した実態調査の要請、③は公知申請（添付文書改訂のみ）との回答を示唆された。

新たには、「同検討会議第 3 回募集」にて、①全身型若年性特発性関節炎に対するカナキマブ、②家族性地中海熱に対するコルヒチン、③慢性肉芽腫におけるサリドマイドの申請書類を提出している。

加えて、クリオピリン関連周期性症候群以外の自己炎症性疾患に対するカナキマブ（国際治験準備中）と 高安病に対するトシリズマブ（成人領域との共同臨床試験）については現在準備段階に入っている。

共同研究者

武井修治（鹿児島大学・保健学科）

岩田直美（あいち小児保健医療総合センター・感染免疫科）

金子詩子（新潟大学・小児科）

佐藤淳子（EMA）

A. 小児医薬品を対象とした臨床試験・治験への取り組みと立案・実施等での障害や疑問

・以下の臨床試験を現在終了あるいは施行している。立案・実施等での障害や疑問は、現在のところ特にない。

- ① 24 か月齢以下の免疫抑制状態児に対するパリミズマブ（2013. 8. 22 承認獲得）（資料 1）
- ② 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（治験実施中）
- 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（治験実施中）
- ④ クリオピリン関連周期性症候群以外の自己炎症性疾患に対するカナキヌマブ（国際治験準備中）
- ⑤ 高安病に対するトシリズマブ（成人領域との共同臨床試験を準備中）

B. コンパッショネートユース医薬品の国内導入の取り組みの進捗

・サリドマイド（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第 3 回募集」で提出）

C. 各分科会が関連するガイドラインに記載のある適応外医薬品について、適応外使用解決に向けての取り組み

- ① ミコフェノール酸モフェチル（「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」で提出し、公知申請のための参考資料を作成中）
- ② コハク酸メチルプレドニゾロンナトリ

ウム（「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」で提出し、公知申請で承認。現在、添付文書改訂作業中）

D. 「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」で提出した医薬品のその後の経緯と、その後の要望提出状況

・第 2 回募集では、以下の 3 品目を提出した。

- 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
→現在、多施設で臨床試験を実施中。
- ② ループス腎炎に対するミコフェノール酸モフェチル
→親学会である日本リウマチ学会内に、ループス腎炎に対するミコフェノレート使用調査委員会を設置し、公知申請に向けて、小学校高学年程度以上の小児および成人の本剤の使用実態調査を行うことにより、本邦の用法用量を決定するための基礎データづくりを実施している。
- 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

→公知申請にて認められ、現在添付文書改訂作業中。

・第 3 回募集（2013 年 12 月 27 日付）では、以下の 3 品目を提出した。

- ① 全身型若年性特発性関節炎に対するカナキヌマブ
- ② 家族性地中海熱に対するコルヒチン
- ③ 慢性肉芽腫におけるサリドマイド

E. 今後の方向性

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、臨床試験と適応拡大を積極的に図っていく。

F. 研究発表

<研究発表>

- 1) 森 雅亮. 神奈川県におけるRSウイルスに対する取り組み～有効なパリビズマブ投与を行うための方策～. 第87回日本感染症学会学術講演会. 2013. 6 横浜.
- 2) 森 雅亮. RSウイルス感染予防を必要とする小児の現状と今後の展望. 第45回日本小児感染症学会. 2013. 10. 札幌

<図書>

- 1) 森 雅亮. パリビズマブ投与の対象.

4. 重症免疫不全症. RSウイルス感染症 x パリビズマブ DATA BOOK. (監修: 楠田 聡) pp43-45. メディカルレビュー社. (大阪). 2014. 1

<論文>

- 1) 森 雅亮. 小児リウマチ性疾患の診断と治療 Update-序-. 小児科臨床 66:841-2, 2013
- 2) 森 雅亮. RSウイルス感染予防を必要とする小児の現状と今後の対策及び展望. 日本小児臨床薬理学会誌 25:156-159, 2012.
- 3) 森 雅亮、他. 免疫不全児およびダウン症候群におけるRSウイルス感染重症化リスクとその感染予防. 日児誌 118:9-16, 2014.

資料 1. 【小児リウマチ学会 薬事委員会報告】

免疫不全およびダウン症候群へのパリビズマブの適応追加

薬事委員 森雅亮、横田俊平

RSウイルス重症感染の予防として2002年から特異的なヒト化モノクローナル抗体パリビズマブが本邦で承認され、2013年5月時点でのパリビズマブの適応症は①在胎期間28週以下の早産で、12ヵ月齢以下の新生児及び乳児、②在胎期間29～35週の早産で、6ヵ月齢以下の新生児及び乳児、③過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児、乳児及び幼児、④24ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患の新生児、乳児及び幼児となっている。他方で免疫不全、気道疾患、神経・筋疾患、染色体異常、奇形症候群、在宅人工呼吸管理の症例などもハイリスクと考えられるが¹⁻³これらは含まれていない。

本邦におけるRSウイルスの感染実態を明らかにすべく、全国の小児科専門医研修施設および準ずる施設を対象にアンケート調査を行い、免疫抑制状態にある患児（ステロイド薬・免疫抑制薬使用、免疫不全、白血病・悪性疾患及び移植など）およびダウン症候群におけるRSウイルスの感染実態を明らかにし、これらの疾患がハイリスクであることを示した⁴。また、免疫不全状態の児は米国でもハイリスクとされ保険償還されている地域がある。小児リウマチ学会および小児血液・がん学会はこれらに基づき、厚生労働省に追加適応の要望書を提出した。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」による検討の結果、臨床試験が実施され、2013年8月に追加適応が承認された。

それに伴い適正使用推進を目的にパリビズマブ使用の手引きが [1] 免疫不全症 ([1.1] 先天性・後天性免疫不全症、[1.2] 造血器悪性腫瘍・固形腫瘍・骨髄不全症・造血幹細胞移植および固形臓器移植、[1.3] 腎臓病、リウマチ・炎症性疾患および免疫抑制を伴う薬剤の使用)、 [2] ダウン症候群に分けて作成されたのでここに紹介する。

「免疫不全およびダウン症候群におけるパリビズマブ使用の手引き」

森 雅亮^{1)、10)}、森尾 友宏²⁾、伊藤 秀一^{3)、11)}、森本 哲⁴⁾、太田 節雄⁵⁾、水田 耕一⁶⁾、岩田 力⁷⁾、原 寿郎⁸⁾、佐地 勉⁹⁾

1) 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児総合医療センター、2) 東京医科歯科大学

小児科、3) 国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科、4) 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科、5) 帝京大学ちば総合医療センター 小児科、6) 自治医科大学移植外科、7) 東京家政大学 児童学科、8) 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野、9) 東邦大学医療センター大森病院 小児科、10) 日本小児リウマチ学会薬事委員、11) 日本小児リウマチ学会運営委員、

【添付文書 追加適応症】

下記の新生児、乳児及び幼児における RS ウイルス (Respiratory Syncytial Virus) 感染による重篤な下気道疾患の発症抑制

RS ウイルス感染流行初期において

- 在胎期間28週以下の早産で、12ヵ月齢以下の新生児及び乳児
 - 在胎期間29週～35週の早産で、6ヵ月齢以下の新生児及び乳児
 - 過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症 (BPD) の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児、乳児及び幼児
 - 24ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患 (CHD) の新生児、乳児及び幼児
 - 24ヵ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児
 - 24ヵ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児及び幼児
- (下線部が新規追加適応症)

【使用の手引き】

1. 適応基準

疾患・治療・使用薬剤などを考慮し、本使用の手引きでは以下に分けて適応を記載する。
下記いずれの適応・疾患に対しても、呼吸器基礎疾患、呼吸胸郭不全の有無、地域での流行状況、院内外での感染者の有無、同胞の有無などもRSウイルス予防の決定に際して考慮される。

[1] 免疫不全症

- [1. 1] 先天性・後天性免疫不全症
- [1. 2] 造血器悪性腫瘍・固形腫瘍・骨髄不全症・造血幹細胞移植および固形臓器移植
- [1. 3] 腎臓病、リウマチ・炎症性疾患および免疫抑制を伴う薬剤の使用

[2] ダウン症候群

各論

[1] 免疫不全症

[1. 1] 先天性・後天性免疫不全症

RS ウイルス感染に対して高リスクとなる以下の先天性・後天性免疫不全症で、生後 24 ヶ月齢以下で RS ウイルス流行シーズンを迎える場合は、パリビズマブによる重症化予防が考慮されてよい。

- T細胞機能異常を呈する原発性免疫不全症（複合性免疫不全、DiGeorge症候群、Wiskott-Aldrich症候群、毛細血管拡張性運動失調症など）
- HIV感染、ステロイド・免疫抑制剤の使用など、後天的に生じた明らかなT細胞機能低下状態

T細胞機能異常とはTリンパ球減少またはT細胞機能低下（PHAに対する増殖応答の減少など）あるいは顕著なリンパ球減少を指す。ただし免疫抑制療法を受けていない自己炎症性疾患、顆粒球異常症、補体異常症、軽度のT細胞免疫不全（リンパ球減少、Tリンパ球減少、T細胞の機能異常を伴わない）を除く。

HIV感染などの全身消耗性疾患の場合、その全身状態も考慮される。

[1. 2] 造血器悪性腫瘍・固形腫瘍・骨髄不全症・造血幹細胞移植および固形臓器移植

以下の場合RSウイルス感染の重症化および死亡例の報告があり、生後24ヶ月齢以下でRSウイルス流行シーズンを迎える場合は、パリビズマブによる重症化予防が考慮されてよい。

- 同種造血幹細胞移植
- 造血が改善するまでの自家造血幹細胞移植
- 高度の骨髄抑制が予想される化学療法施行中または施行予定者
- 再生不良性貧血などの免疫抑制を伴う骨髄不全症

固形臓器移植

臓器移植患者では、RSウイルス感染の重症化の報告があり、生後24ヶ月齢以下でRSウイルス流行シーズンを迎える場合は、パリビズマブによる重症化予防が考慮されてよい。

高度な臓器不全・免疫低下のある臓器移植・造血幹細胞移植予定患者およびその移植後が対象となる。これらの患者では、入院の有無にかかわらずRSウイルス感染の重症化のり

スクが高い。

[1. 3] 腎臓、リウマチ・炎症性疾患および免疫抑制を伴う薬剤の使用

以下の（１）または（２）を満たし、生後 24 ヶ月齢以下でRSウイルス流行シーズンを迎える場合はパリビズマブによる重症化予防が考慮されてよい。

（１）以下の疾患に対する副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、生物学的製剤の使用^{#1}

- リウマチ性疾患（若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎など）、自己炎症症候群、炎症性腸疾患など
- ネフローゼ症候群・慢性糸球体腎炎など

（２）使用薬剤に関わらず以下の腎疾患を有する児

- 先天性ネフローゼ症候群^{#2, #3}
- 慢性腹膜透析・血液透析中^{#2}

^{#1}：高用量の副腎皮質ステロイド療法（プレドニゾロン換算で 0.5 mg/kg/隔日以上用量を概ね 4 週間以上、ただし吸入・外用・関節内注射の局所療法を除く）又は免疫抑制療法（アザチオプリン、メトトレキサート、ミゾリピン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムス、エベロリムス、ラパマイシンなどの免疫抑制薬、サイトカイン阻害剤などの生物学的製剤など）による治療中を含む。

^{#2}：薬物血行動態が個々の症例で大きく異なる可能性が考えられる。投与間隔、有効性について個別に判断すること。

^{#3}：尿中へ薬剤が喪失する可能性が考えられ、パリビズマブ予防投与の有効性は証明されていない。投与においてはRSウイルスの暴露および感染のリスクを考慮し慎重に投与を決定すること。

[2] ダウン症候群

ダウン症候群は先天性心疾患の有無にかかわらずRSウイルス感染重症化のリスクであることが示唆されている。以下の合併症・既往症・検査値異常を一つ以上呈したダウン症候群の児はRSウイルス感染重症化のリスクを有すると考えられるため、生後 24 ヶ月齢以下でRSウイルス流行シーズンを迎える場合はパリビズマブによる重症化予防が考慮されてよい。

➤ 解剖学的または生理的・機能的異常：顕著な巨舌、舌根沈下、気道軟化症などによる気道狭窄および合併する無呼吸、肺高血圧、肺低形成・異形成、肺気腫様変化

- 呼吸器またはウイルス感染症の既往： ウイルス感染症・呼吸器感染症による入院の既往
- 免疫に関する検査データ異常：
リンパ球減少あるいはT細胞減少*
*月齢により基準値が異なるが、リンパ球数は概ね 2,000/mm³ 以下、T細胞数は概ね 1,000/mm³ 以下程度を1つの目安とする。

2. 注意事項

- (1) 血小板減少症（Wiskott-Aldrich症候群、骨髄抑制など）あるいはその他の凝固障害等により出血傾向のある患者、または、血液凝固抑制薬としてワルファリン、アスピリン等を使用している乳幼児に投与する場合には、出血により重篤な状態を招くおそれがあるため、止血を確認できるまで投与部位を押さえるなど慎重に投与すること。
- (2) 既に発症したRSウイルス感染症に対するパリビズマブの治療効果は確立されていない。
- (3) 実際の使用に当たっては添付文書、これまでに発行された早期産児、先天性心疾患児ガイドライン等も参考にすること。

3. 基本的な感染予防対策の重要性

パリビズマブを投与した場合でも、基本的な感染予防対策を実施することが重要である。特に、ハイリスク児の管理においては保護者の協力が不可欠であることから、保護者に対する教育が重要となる。その際、RSウイルス感染のみならず、呼吸器感染症全般を予防するための基本的事項について指導する。また、パリビズマブの効果を維持するため、投与間隔を遵守するように十分な指導がなされることが望ましい。

【おわりに】

RSウイルス感染のハイリスクである免疫不全症およびダウン症候群が適応追加されたが、免疫不全症・ダウン症候群がパリビズマブの適応症として承認されるのは日本が世界初となる。このような経緯を踏まえ、適正使用の順守と推進は国内外に対する我々の重要な責務である。本手引きは現時点で利用できる情報に基づき作成されたもので、今後さらに発展・向上して行く必要がある。そのためにも今後我が国での安全性・有効性を含めて使用

経験の情報を収集・発信することが重要である。

【謝辞】

使用の手引きの作成にあたり、ご指導いただきました以下の先生方に深謝致します。

熊本大学医学部附属病院移植医療学 阿曾沼克弘先生、京都大学医学部附属病院小児外科 岡本晋弥先生、福島県立医科大学附属病院臨床腫瘍センター小児腫瘍部門 菊田敦先生、埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科 康勝好先生、新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学教室 齋藤昭彦先生、東邦大学医療センター大森病院小児科 高月晋一先生、国立国際医療研究センター病院小児科 田中瑞恵先生、大阪市立総合医療センター小児医療センター小児総合診療科・小児救急科 外川正生先生、国立病院機構福岡東医療センター小児科 中山秀樹先生、横浜市立大学附属病院小児科 原良紀先生、国立成育医療研究センター臓器移植センター 福田晃也先生、広島大学大学院医歯薬保健研究院小児科学 三木瑞香先生、東海大学医学科基盤診療学系再生医療科学 矢部普正先生、藤田保健衛生大学医学部小児科学 吉川哲史先生

*筆頭著者および共著者全員において、パリビズマブの製造販売企業であるアッヴィ合同会社との間に、日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

【参考文献】

1. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med.* 1986;315 (2) :77-81.
2. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22 (2 Suppl) :S40-44; discussion S44-45.
3. Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, et al. Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2012;54 (6) :810-817.
4. Mori M, Kawashima H, Nakamura H, et al. Nationwide survey of severe respiratory syncytial virus infection in children who do not meet indications for palivizumab in Japan. *J Infect Chemother.* 2011;17 (2) :254-263.

JIA 研修会における日本小児リウマチ学会の立場について

抗リウマチ薬 tocilizumab(アクテムラ®、抗 IL-6 レセプター・モノクローナル抗体)の使用につき、一昨年(2019)の4月に厚生労働省、医薬品審査機構へ承認申請を行っておりましたが、本年(2020)4月16日、(1)関節リウマチ、(2)多関節に炎症を有する若年性特発性関節炎、(3)全身型若年性特発性関節炎の三者に対して Castleman 病に追加して承認されました。

アクテムラ®は、炎症を惹起する生理的機能も遮断するという、薬剤としてきわめて特殊な性質を有しているため、承認に当たっては審査機構からいろいろな条件が付加されました。審査機構は当初「本剤の使用に当たっては小児リウマチ専門医に限定する」と述べています。すなわち、この薬剤は若年性特発性関節炎患者にとってたいへん有効であることは判るけれども、安全性の確保を充分に行って欲しいとの要望です。

しかし、小児リウマチ専門医(小児科専門医+リウマチ専門医)は少なく、しかも地域偏在が著しく、これでは全国の若年性特発性関節炎患児に対する対応は、困難です。そこで審査機構、厚労省と長期間にわたり、専門性を確保しつつ全国に散在する本症の患児に対応するため交渉してまいりました。

その結果、<医師の要件>として、以下のように規定が行われました。

- 1)承認後しばらくは全例を対象とした特定使用成績調査(全例調査)を行う。
- 2)使用医師の要件は、治験参加医師、小児科専門医かつリウマチ専門医、本剤による治療経験のある医師による教育・研修を受けた小児科医。
- 3)市販後全例調査に協力が可能である小児科医。
- 4)本剤の安全対策に協力が可能である小児科医。

また本剤では、<使用施設の要件>も示されました。

- 1)医師の要件を満たす医師が在籍する医療機関であること。
- 2)重篤な感染症、アナフィラキシーショック等の緊急処置が実施可能な医療機関であること。
- 3)全例調査に協力・契約締結が可能な機関であること。

これらのことを実現するため、アクテムラ®市販後には若年性特発性関節炎の診断・治療に関する知識の普及、アクテムラ®の安全な使用方法の研修会を日本小児リウマチ学会が催し、研修会終了後も引き続き小児リウマチ医療に対する

専門知識を深める取り組みを行い、本剤使用医師としての要件を満たすように努力していくことを審査機構に対し約束致しました。「研修修了証」を受けた小児科医には、その後も「小児リウマチ医療に対する専門知識を深め」て戴き、また全例調査期間中の副作用、事故について逐一ご報告申し上げます。

ちなみに、成人の関節リウマチ患者にアクテムラ®を使用する際の医師要件は、全例調査に参加できるリウマチ専門医であること、生物学的製剤の使用に深い経験の有すること（20名以上と理解されています）とされています。

アクテムラ®はとくに全身型若年性特発性関節炎の患児にとってその効果は著しく、現時点では唯一の治療薬といえます。幸いにして、これまでは大きな事故は経験せずでしたが、危険を感じる事態はいくつか生じています。いかに安全性を確保するかはこのような疾患の治療に当たる小児科医の責務だと思います。

アクテムラ®を用いる決断をなされた諸先生には、これまで述べてきた経緯を充分にご理解戴き、当該薬剤の効果を引き出しかつ副作用は最小限に抑えつつ、若年性特発性関節炎の子どもたちに十分な治療を施して戴きたいと衷心よりお願い申し上げます。

日本小児リウマチ学会
運営委員長 横田 俊平

参考文献

1. Yokota S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998-1006.
2. 横田俊平. 小児医療における“治験”（医薬品臨床試験）. ～Tocilizumabの経験から～. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2007;20:1-6.

| 年 | 月 | 日 | 参加者数 (人) |
|------|----|----|--------------|
| 2008 | 5 | 24 | 96 |
| | 6 | 7 | 32 |
| | 6 | 14 | 44 |
| | 6 | 21 | 19 |
| | 7 | 12 | 41 |
| | 7 | 26 | 23 |
| | 10 | 5 | 33 |
| 2009 | 2 | 7 | 34 |
| | 10 | 3 | 41 |
| 2011 | 2 | 12 | 48 |
| | 10 | 16 | 59 |
| 2012 | 3 | 24 | 6 |
| | 10 | 7 | 37 |
| 2013 | 10 | 13 | 48 |
| | | | 合計 561 |
| | | | 重複参加 9 |
| | | | 参加証明書発行数 522 |

表1: JIA研修会 参加者数の推移(2014年2月12日現在) 中外製薬株式会社 提供

研究成果の刊行に関する一覧表