

小児薬物療法検討会議 報告書 :シクロホスファミド静注用

小児リウマチ性疾患

(全身性エリテマトーデス、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)

1. 医療上の必要性について

シクロホスファミド静注療法(以下、IVCY)の成人リウマチ性疾患への応用は1980年代後半から試みられ、ループス腎炎や血管炎に対する有効性はすでに確立している(1965年ドイツで承認されている)。瀰漫性増殖性ループス腎炎に対しては、1960年代ステロイド薬単剤で治療が行われ、その5年生存率は20%以下と報告されていた。ステロイド薬単剤に比べ腎機能の低下を抑えること、従来を経口シクロホスファミド療法より有効性が高く副作用が少ないことより、瀰漫性増殖性ループス腎炎の基本的な治療法となっており、また全身性エリテマトーデス(SLE)の難治性病変に対しても有効であるという報告もなされている。

小児におけるIVCYは、教科書的にも難治性小児リウマチ性疾患に対して、ステロイド薬と並ぶ、あるいはより優れた標準治療薬として、単剤あるいはステロイド薬との併用で有効であるとされている(Cassidy JT. Textbook of pediatric rheumatology, 5th, pp379, 431, 459, 485, 515, 555-556, 2006)。ドイツでは進行性自己免疫疾患が適応とされているが、このうち小児リウマチ性疾患で適応取得が必要と考えられるものはSLE、強皮症、全身性血管炎および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患である。ドイツでは全身性血管炎(ネフローゼ症候群を伴う場合も含む)も適応とされているが、これには大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎も含まれるべきである。さらに、血管炎としての類似性と本治療の類推される作用機序、また代替治療がなくかつ個別疾患での評価が難しい希少疾病であることを踏まえ、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患、例えば若年性皮膚筋炎(皮膚や筋肉に多発性に炎症を起し早期に免疫複合体型血管炎を呈する)や混合性結合組織病(SLEおよび若年性皮膚筋炎の臨床症状を有し血管炎が認められる)についてもあわせて適応拡大が必要と考えられる。これら疾患には、小児と成人の切り分けは困難なものが多く、小児のみを対象とした適応拡大では現場に混乱を招く可能性が高い。小児のみでなく合わせて成人の適応拡大を行うことが、我が国における進行性自己免疫疾患の適正な治療に必要であると考えられる。

わが国の全国調査によると、SLEは16歳未満の子供10万人に4.70人、若年性皮膚筋炎は1.74人、混合性結合組織病は0.33人、全身性血管炎(川崎病を除く)は0.19人、強皮症は0.10人であるが、これらの小児リウマチ性疾患がIVCYの対象となる(横田俊平. 平成12年度厚生科学研究補助金(H11-子ども-003))。特に、SLEでは、ループス腎炎や中枢神経ループスなどの難治性病変の治療に不可欠な薬剤であり(Clin Rheumatol 25:515-519, 2006. リウマチ43: 932-937, 2003. Clin Rheumatol. 23:395-399, 2004.)、実際の治療方式が提案・施行され有効性が示され

ている(Pediatr Clin North Am 42:1223-1238,1995. J Pediatr 136:243-247,2000. Paediatr Drugs 9:371-8,2007. Lupus 16:677-83. 2007)。また、強皮症(リウマチ43: 660-666, 2003.)、血管炎症候群(J Pediatr. 45:517-22, 2004.小児内科28: 530-535,1996.)および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患の一つである若年性皮膚筋炎(Neurology 30:286-291,1980. リウマチ42:895-902,2002)の重症型においても、IVCYの重要性は広く周知されている。安全性についても既存の治療法と比較して優れており、本邦ではすでにリスク・ベネフィットを勘案した上で難治性の各種リウマチ性疾患に広範に使用されている。

本剤の作用機序から鑑みて、副作用の報告も少なくないが、米国の添付文書にも記載されているように小児では安全性プロファイルは成人と同様と考えられている。短期的なものとしては、骨髄抑制、易感染性、嘔気、脱毛、白血球・血小板減少、出血性膀胱炎、肺障害、心毒性、アレルギー反応等が報告されている。また、中・長期的なものとして、生殖腺への影響、悪性腫瘍の出現が問題にされている。生殖腺に対しては、高年齢の成人女性に比べ、25歳もしくは31歳以下の女性ではリスクが低い可能性が示唆されている。

結論として、疾患の重篤性と、より良い代替治療がないことから、リスク・ベネフィットを勘案した上で、臨床的にその必要性は極めて高いと考えられる。

2. わが国で必要と考えられる具体的処方等に関する概要

通常、成人及び小児ともに全身性エリテマトーデス、強皮症、全身性血管炎（大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎等）および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患（若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病等）において、シクロホスファミド（500mg/m²/回）を原則として4週に1回静脈内に注射する。詳細は下表を参照のこと。

対象医薬品	シクロホスファミド
剤形・規格	シクロホスファミド（無水物換算）として100mg又は500mgを含有する注射剤
予定効能・効果	全身性エリテマトーデス、強皮症、全身性血管炎（大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎等）および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患（若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病等）
予定用法・用量	通常、成人及び小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として1回500mg/m ² （体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週とすること。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 海外の承認状況および文献情報等

(1) 欧米4カ国（米、英、独、仏）での承認状況

ドイツ	適応疾患	<p>多剤併用又は単剤で使用</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 白血病（急性白血病，慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病） ・ 悪性リンパ腫（ホジキン病，非ホジキンリンパ腫，形質細胞腫） ・ 転移性及び非転移性悪性固形腫瘍（卵巣癌，精巣腫瘍，乳癌，肺小細胞癌，神経芽腫，ユーイング肉腫） ・ 進行性自己免疫疾患〔関節リウマチ，乾癬性関節症，全身性エリテマトーデス，強皮症，全身性血管炎（ネフローゼ症候群を伴う場合も含む），特定タイプの糸球体腎炎（ネフローゼ症候群を伴う場合も含む），重症筋無力症，自己免疫性貧血，寒冷血球凝集症〕 ・ 臓器移植及び骨髄移植における免疫抑制治療
	用法・用量	<p>成人・小児とも連日投与 3～6 mg/kg/日（120～240mg/m²/日）、間歇投与（2～5日間歇） 10～15mg/kg/日（400～600mg/m²/日）、大量間歇投与（21日～28日間歇） 20～40mg/kg（800～1600mg/m²）。白血球数が減少してきた場合は，2～3日おきに投与し，正常の1/2以下に減少したときは，一時休薬し，回復を待つて再び継続投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。</p>

(2) 無作為化比較試験・薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<p>文献の検索方法（Pub Med 使用、2007年1月28日現在）</p> <p>Cyclophosphamide 47,610</p> <p>+ pulse 936,</p> <p>+ rheumatic disease 67</p> <p>+ child or pediatrics 11</p>
--

[二重盲検等の対照薬を用いた比較試験]

- ・ 小児の二重盲検比較試験の公表論文はない。
 - ・ 成人での二重盲検比較試験は、以下の3つである。
- 1) 重度結節性多発動脈炎および顕微鏡的多発血管炎に対し、コルチコステロイド(CS)と併用した6回CYパルス投与(1回投与量記載なし)と12回CYパルス投与とで有効性を比較する試験を実施した。平均(±SD)フォローアップ期間は32±21ヵ月であった。生存分析の結果、12回CYパルス投与群で再発確率が有意に低く($p=0.02$ 、ハザード比[HR]=0.34)、無事象生存率が有意に高かった($p=0.02$ 、HR=0.44)一方で、死亡率には有意差のない($P=0.47$)ことが明らか

になった。これらの結果から、6回CYパルス投与の治療効果は、特に再発リスクの点で12回CYパルス投与より劣ることが判明した。CYパルスの副作用として、無月経、白血球減少症、軽度血小板減少症、帯状疱疹などがみられた。

(Arthritis Rheum. 49:93-100, 2003.)

- 2) ループス腎炎に対する、メチルプレドニゾロンパルス療法とシクロホスファミドパルス療法(長期および短期)との比較試験。シクロホスファミドパルス群(1回投与量0.5~1g/m²)はメチルプレドニゾロンパルス群より、腎機能の維持に有効であり、より長期間にわたって投与されたほうが、原病の再燃回数も減少させた。長期シクロホスファミドパルス群でみられた副作用として、卵巣不全(5例/13例、骨壊死(4例/14例)、白内障(3例/14例)があった。

(Lancet 340:741-5, 1992.)

- 3) ループス腎炎に対し、①メチルプレドニゾロンパルス療法群、②シクロホスファミドパルス療法群、③両者併用群について、腎性寛解の割合、血漿クレアチニンの上昇、腎不全への進行防止について、比較試験が行われた。シクロホスファミドパルス群(1回投与量0.5~1g/m²)は、両者併用群より低いが、メチルプレドニゾロン群より明らかに腎性寛解が図れた(62% vs 85% vs 29%)。また、副作用の出現については両者に大きな差異は認められなかった(無月経11%、複数回の感染症26%、帯状疱疹15%)。

(Ann Intern Med. 125:549-57, 1996.)

[体内動態に関する文献]

- ・ 小児の体内動態に関する公表論文はない。
- ・ 成人では、シクロホスファミドの吸収、分布、代謝、排泄についての一般的な解析がなされている。シクロホスファミドは肝で活性型代謝物に変化し、量依存性に副作用の出現をみることが明記されている。

(Semin Arthritis Rheum 12:359, 1983)

[有効性を示す文献]

- ・ 今回行った使用実態調査で使用経験がある疾患群について、小児での有効性を示した報告を疾患ごとに表に纏めた。

疾患名	文献上での用量範囲	後方視的研究数 (有効報告数)	ケースシリーズ数 (有効報告数)	ケースレポート数 (有効報告数)
SLE	500~1,000 mg/m ²	2件 (2件)	11件 (11件)	9件 (9件)
強皮症	500 mg/m ²	-	-	2件 (2件)
大動脈炎症候群	1.5~2 mg/kg	-	1件 (0件)	2件 (2件)
結節性多発動脈炎	500~600 mg/m ²	1件 (1件)	-	5件 (5件)
顕微鏡的多発血管炎	500 mg	-	-	1件(1件)
若年性皮膚筋炎	500~1,000 mg/m ²	-	1件 (1件)	2件 (2件)
混合性結合組織病	700 mg/m ²	-	1件 (1件)	3件 (3件)

・成人と疾患病態は基本的に同じであるので、成人での代表的な報告と併せて、上表を参考に有効性について纏める。

1) SLE :

成人の報告では、ステロイド薬および複数の免疫抑制薬に抵抗性の SLE 患者 14 例(平均年齢 35 ± 10 歳)に、 50mg/kg の大量シクロホスファミドを連続 4 日間投与した。14 例中 11 例で著明な臨床症状の改善、SLE 疾患活動性インデックス(SLEDAI)の低下およびステロイド薬の減量が図れ、各臓器に対して良好な反応を示した。この結果、5 例が完全寛解に、6 例は部分寛解に到達することができた。(Arthritis Rheum. 48:166-173, 2003) また、成人の重度ループス腎炎の報告では、シクロホスファミド(0.75g/m^2)とメチルプレドニゾロンによる標準的なパルス療法を受けた 38 例の重度ループス腎炎患者(平均年齢 26 ± 11 歳)を対象に、その転帰を SLE 疾患活動性インデックスの改善度で評価し、不良な予後に関連する変数を特定する目的で前向き研究を行った。8 年間のフォローアップ期間後の時点で、患者のうち 5 例 (13%) で末期腎不全 (ESRD) が、10 例 (26%) で持続性のタンパク尿 (24 時間あたり 1g を超える) が、15 例 (39%) で少なくとも 1 回の再燃がみられた。ESRD に関連する主な変数は、高い慢性指数、間質性線維症 ($p=0.04$)、持続的高血圧 ($p<0.0001$)、治療後の低補体血症 ($p=0.002$) であった。持続性のタンパク尿と関連したのは、尿細管萎縮 ($p=0.01$)、持続的高血圧 ($p=0.0001$)、治療後の低補体血症 ($p=0.0281$) であった。持続的な抗二重鎖 DNA 抗体陽性と治療後にも認められる低補体血症 ($p=0.0118$) が、腎性再燃と関連していることが判明した。(Lupus. 12:287-96, 2003)

小児での報告では、後方視的研究が 2 件ありいずれも有効性が示されている。一つ目の研究では小児期発症 SLE(30 例)を治療法(が採用された時期)により 3 群に分類した: I 群 8 例 (平均 10.5 ± 2.9 歳); [寛解導入]メチルプレドニゾロンパルス(mPSL)療法+[維持療法]プレドニゾロン(PSL)経口単独、II 群 10 例 (平均 14.6 ± 2.0 歳); [寛解導入]mPSL パルス療法+[維持療法]PSL 経口+ミゾリビン(MZB)またはアザチオプリン(AZP)、III 群 12 例 (平均 11.3 ± 2.4 歳); [寛解導入]mPSL パルス療法+経静脈的シクロホスファミドパルス療法(500mg/m^2)+[維持療法]PSL 経口+MZB または AZP。治療開始から 3 年後の C3,C4、血清補体価、抗 DNA 抗体価、SLEDAI スコア、再燃回数が統計学的に比較検討され、結果としては、発症時 3 群間で C3,C4 に有意差はなかった(C3: 49.0 vs 65.0 vs 35.5 mg/dl, C4: 5.0 vs 8.5 vs 3.5 mg/dl) が、III 群で血清補体価は有意に低く(11.7 vs 26.9 vs 10.8 U/ml)、抗 DNA 抗体価は有意に上昇していた(31.0 vs 17.5 vs 255.0 IU/ml)。3 年後には III 群で C3(72.0 vs 68.0 vs 87.0 mg/dl),C4(9.0 vs 10.0 vs 11.0 mg/dl),血清補体価(28.4 vs 28.6 vs 32.7 U/ml)は有意に上昇し、抗 DNA 抗体価(12.0 vs 6.8 vs 6.3 U/ml), 再燃回数 (1.0 vs 0.67 vs 0.33 回) は低下した(いずれも $p<0.05$)。このことより、小児期発症 SLE の初期および維持療法で PSL に免疫抑制剤あるいはシクロホスファミドを併用することで良好な治療効果が認められたと考えられた。(リウマチ 43:632-7, 2003)

もう一つの研究では小児期発症のループス腎炎 33 例（平均 10.4±3.1 歳）において臨床的および血液学的データの推移が後方視的に解析されている。I 群 19 例はコルチコステロイド単独あるいは AZP の併用を行った群、II 群 14 例はコルチコステロイドに経静脈的シクロホスファミドパルス療法(0.5g/m²)を併用した群で、前者と比較して後者が生存率（死亡例：6 vs 0）、腎生存率（糸球体濾過率：80 vs 91ml/min/1.73m²）とも優っており、後者では治療を中止できた症例が 1 例みられた。このことより、小児ループス腎炎の経静脈的シクロホスファミドパルス療法は有効であったと述べられている。(J Nephrol 15:123-9,2002)

またそれ以外にもケースシリーズ、ケースレポートであるが、有効性を報告した論文は多い。

2) 強皮症：

成人の報告では、強皮症における微小血管構造の内皮損傷は、血管内皮細胞の接着分子の増加、および E-セレクトインやトロンボモジュリンといった血管内皮細胞に関連するサイトカインの増加と関連していることから、13 例（平均年齢 37.8±11.3 歳）の初期強皮症患者においてプレドニゾロン・シクロホスファミド(2～2.5 mg/kg/日)併用療法が、血管内皮細胞に関連する E-セレクトインおよびトロンボモジュリンの濃度と患者の臨床症状にどのような影響を与えるかについて調べられた。シクロホスファミドとプレドニゾロンの併用療法によって、E-セレクトイン値は治療前 51ng/ml が治療後 33.4ng/ml に、トロンボモジュリン値は治療前 82ng/ml が治療後 74.6ng/ml と有意に低下した（前者 $p=0.008$ 、後者 $p<0.001$ ）。また、臨床症状や血液検査においては、強皮症の治療評価に一般に使用される skin score は治療前 48 点が治療後 32 点と著明に低下し($p=0.007$)、肺拡散能(DLco)も治療前 64.3%が治療後 76.3%と有意に改善した($p<0.001$)。(Arthritis Rheum. 48:2256-61, 2003) 小児では、ケースレポートのみであるが有効性を示した報告がある。

3) 全身性血管炎：

全身性血管炎のうち、結節性多発動脈炎(PAN)では後方視的に評価がされており、対象の PAN 26 症例（平均年齢 9.3 歳）のうち、無治療が 4 例、治療例では経口プレドニゾロン単独 9 例、プレドニゾロンと経口シクロホスファミド(2mg/kg/日、3 か月投与)の併用 13 例（経口プレドニゾロンのみ 11 例、ステロイドパルス療法と経口ステロイド投与 2 例）の生存率が検討されている。プレドニゾロンとシクロホスファミドの併用群ではそれぞれ 1 年、5 年生存率は 72.5%、60%と良好で、PAN の治療には効果的であり迅速で積極的な治療が必要であることが示されている。(Pediatr Nephrol 14:325-7,2000)

その他、ケースレポートを中心に有効性を示す報告が公表されている。

4) 血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患：

血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患（若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病）についても、先の表に示したように、有効性を示す文献が公表されている。

〔副作用・毒性を示す文献〕

副作用については多くのレビューがあるが、既に添付文書に記載されている範囲内である。短期的なものとしては、骨髄抑制、易感染性、嘔気、脱毛、白血球・血小板減少、出血性膀胱炎、肺障害、心毒性、アレルギー反応等がある。また、中・長期的なものとして、生殖腺への影響、悪性腫瘍の出現が問題にされている。長期的な副作用として、特に重要と考えられる卵巣機能不全については、以下のようにより高年齢の成人女性に比べ、**25歳**もしくは**31歳**以下の女性ではリスクが低い可能性が示唆されている。

- 1) 若い閉経前の女性 SLE 患者における、シクロホスファミド静脈内投与(IC)(0.75~1g/m²/回)に誘発された持続的無月経の予測因子が同定された。67 例中 21 例に 12 か月を越える無月経がみられ、32 歳以上の女性では、IC 療法が非常に短期間であっても持続的無月経を回避することは困難であった。31 歳以下の若い女性の場合、持続的無月経に SLE の罹病期間、抗 U1RNP 抗体陽性、抗 Ro 抗体陽性の因子が交絡しており、IC 療法の直接的な関与は不明であった。(J Rheumatol. 29:2129-35, 2002.)
- 2) 炎症性の基礎疾患の治療としてシクロホスファミドの静脈内投与(投与量記載なし)を受けた **84** 例の女性患者における卵巣機能不全リスクと妊孕性を比較した。結論としては、卵巣機能不全リスクは、基本的に IVCY 開始時の年齢に左右された。具体的には、**25 歳**以下では全く認められず、**31 歳**以上では **45%**、**40 歳**を越えてからの導入では **62%**で、卵巣機能不全が観察された。IVCY 中に妊娠する可能性はあるため、効果的な避妊が必須であった。また、IVCY 中止後の妊娠も可能であり、対象症例の **3 分の 2**において良好な結果が得られた。(J Rheumatol. 29:2571-6, 2002.)

(3)Peer-review journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

〔Cochran Review〕

Cochran Review において、小児における評価はないが、成人での評価は以下のようなものである。

1. シクロホスファミドは抗マラリア薬やサラゾピリンのような疾患修飾抗リウマチ薬と同程度に、またメトトレキサートよりは効果は弱い、臨床的にも統計学的にも関節リウマチ患者における疾患活動性の抑制に有効である。しかし、毒性は強く、その使用は有用性が危険性に優る場合に限る。
2. 中枢神経性ループスにおいては、シクロホスファミド治療はメチルプレドニゾロンパルス治療と比較して有用性が高いことが示唆されているが、この確かな結論は大規模で十分なランダム化対照試験を必要とする。
3. 将来新薬剤が登場しそのランダム化対照試験が完了するまで、ステロイド薬とシクロホスファミドの併用療法が増殖性ループス腎炎の腎機能を保持するための治療として最良の方法である。最少有効量で最短期間の投与が生殖腺の毒性を最小限にする。

<Cochran Review の採用文献>

1. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, et al. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis (Review).
2. Trevisani VFM, Castro AA, Neves Neto JF, et al. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus (Review).
3. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, et al. Treatment for lupus nephritis (Review).

(4) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) Textbook of Pediatric Rheumatology (第5版)、pp.342-567, 2006

- ① SLE: シクロホスファミド(500mg/m²)は重症型とくに重症ループス腎炎や中枢神経系ループスの管理のためには重要な薬剤であり、重症腎炎や中枢神経型では第2選択薬として位置づけられている。本薬剤には毒性があるため、SLEの軽症型には使用せず、経験が豊かな臨床医が益害を思慮しながら使用すべきである。IVCYは経口プレドニゾンと併用することによって、再燃の予防や腎機能の保持を図ることができ、経口シクロホスファミドより副作用が少ない。7回毎月投与したあと、3か月毎に2年間IVCYを施行する方式は優れており、成人・小児例ともに適用されている。IVCYは重症の中枢神経系の治療に威力を発揮し、他剤が無効な症例でも劇的な改善をみることがある。
 - ② 強皮症: シクロホスファミドは肺線維症の治療に使用されている。多くの後方視的報告で、その有用性が示唆されている。
 - ③ 全身性血管炎:
 - (1) 大動脈炎症候群: 本剤について記載なし。
 - (2) 結節性多発動脈炎: ステロイドが不応な例では経口でシクロホスファミドあるいはアザチオプリンが使われる。IVCYは腹腔・腸間膜血管に動脈瘤を形成するようなより重症型で適応と考えられている。
 - (3) 顕微鏡的多発血管炎: 治療の詳細な記載がない。
 - ④ 難治性リウマチ性疾患:
 - (1) 若年性皮膚筋炎: シクロホスファミドはステロイド抵抗性あるいは依存性症例に対して使用する免疫抑制薬のうちの一つである。シクロホスファミド報告例は公表されているものが少ないが、ステロイドに反応しない慢性潰瘍型に対して推奨する報告がある。
 - (2) 混合性結合組織病: 重症な筋炎、腎や臓器障害を伴う患者では大量のステロイド薬を用いるが、とりわけ肺高血圧症のような生命を脅かす状況においてはシクロホスファミドを用いる。
- 2) Adolescent Rheumatology (第3版)、pp.119-120, 312-314、1999

① **SLE**: ループス腎炎や大脳炎のような重篤な症例では、シクロホスファミドが通常使用される。疾患活動性や治療反応性によって、IVCY（6か月連続投与後、2～3か月に1度投与を行い計2年間）が行なわれている施設が多い。本薬剤による男性および女性不妊に関わる問題は十代の患者では問題とされていたが、上記の投与計画で治療すれば25歳以下の患者の80%は不妊を免れるとの報告が存在する。

② 強皮症: 本剤に関する記載はない。

③ 全身性血管炎:

(1) 大動脈炎症候群: 通常高用量のステロイドが使用されるが、ステロイドで改善がみられない症例ではシクロホスファミドやメトトレキサートなどの免疫抑制薬が併用される。

(2) 結節性多発動脈炎: ステロイド薬の投与にかかわらず重篤な臓器障害や病態の進行が認められる場合、シクロホスファミド(2mg/kg/日)内服かシクロホスファミド・パルス療法が施行される。

(3) 顕微鏡的多発血管炎: 糸球体腎炎や他の主要臓器障害を有する症例では、高用量のステロイドとシクロホスファミドの連日投与が推奨されている。ステロイド・パルス療法とシクロホスファミド・パルス療法の併用も行われている。

④ 難治性リウマチ性疾患:

(1) 若年性皮膚筋炎: 筋原性酵素が正常化しても重症な状態に依然あるような場合、3週毎のシクロホスファミド静注(500mg/m²)が考慮される。その際、適当な水分投与と膀胱保護のための薬剤の使用が必要である。

(2) 混合性結合組織病: 本書に記載がない。

3) *Rheum Dis Clin North Am* 20:265-99, 1994

・ **SLE** に対する免疫抑制薬療法についての総論。シクロホスファミドはリウマチ性疾患の治療に広く使われるアルキル化剤で、種々の論文から **SLE** においてループス腎炎、中枢神経症状に有効な薬剤の一つであることが示されている。小児ループス腎炎では、シクロホスファミド 0.5～1.0g/m² を1月に1回（いくつかの症例ではその後3か月ごとに3年間）投与し、1年後に腎機能の改善と蛋白尿の減少がみられたが、間歇的投与後に治療を中止した5例中3例では疾患活動の再燃が認められた。ループス腎炎のシクロホスファミド治療期間は月単位よりも年単位で継続することを考慮する必要もある。

(5) 学会又は組織機構の診療ガイドラインへの記載状況

SLE に対する治療方式が **Lehman** らによって提案・施行され (*Lehman TJA, et al. Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. J Pediatr* 114:1055-1060,1989)、その治療法と有効性は国際的に専門家から支持されている。**SLE** の重症例は寛解導入療法として、IVCY（1回 500mg/m²）を毎月12～24か月間を単独で施行するか、抗凝固療法とともにメチルプレドニゾロン・パルス療法により炎症抑制を行った後に同様のIVCYを導入する (*Pediatr*

Clin North Am 42:1223-1238,1995, J Pediatr 136:243-247,2000, Paediatr Drugs 9:371-8,2007. Lupus 16:677-83. 2007)。SLE 以外の強皮症、全身性血管炎、難治性リウマチ性疾患においても、同じ治療量および治療方式が施行されている。

わが国では、現在日本小児リウマチ学会の活動計画として、SLE、強皮症、全身性血管炎、難治性リウマチ性疾患の診療ガイドラインの作成を順次行っているが、ステロイド薬に次ぐ第2選択薬としてシクロホスファミド (500mg/m²/回) を1月1回静脈内注射する治療プロトコールを周知させることを念頭においている (横田俊平、武井修治、森 雅亮. 『GUIDELINE 膠原病・リウマチー治療ガイドラインをどう読むか』 診断と治療社. 2005)。

4. 国内での使用実態

国内でも、小児リウマチ性疾患の難治症例を中心に本剤が投与されており、症例報告として有効性を示唆するものが存在する。今回新たに行った IVCY の使用実態調査では、鹿児島大 16 例、横浜市大 83 例、大阪医大 5 例の計 104 例のうちで、IVCY 初回投与時に 15 歳未満であった 92 症例で検討を行った。診断名は、SLE 40 例、強皮症 7 例、血管炎症候群 13 例、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患 (若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病を含む) 32 例であった。

投与量はほぼ全例 500mg/m²/回で、投与回数は 5~10 回が 66.3 %を、投与間隔 (投与開始~6 か月まで) は 3~5 週未満が 95.7 %を占めていた。安全性については、15 歳未満の 92 症例のうち発現した有害事象は 37 例(40.2%) 62 件であった。このうち嘔気・嘔吐の出現頻度が最も高く 62 件中 29 件 (46.8%) でみられた。有効性に関しては、主治医の判断であるが 96.7 %で有効性があったと報告している。

5. 有効性の総合評価

前述したように、IVCYは難治性小児リウマチ性疾患におけるステロイドと並ぶ標準治療に位置づけられており、また疾患によってはステロイド薬単剤との比較の上で、より有効な治療法である。ドイツでは小児および成人において進行性自己免疫疾患が適応とされているが、このうち小児リウマチ性疾患で適応取得が必要と考えるものはSLE、強皮症、全身性血管炎および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患である。ドイツでは全身性血管炎(ネフローゼ症候群を伴う場合も含む)も適応とされているが、これには我が国での使用実態調査でも使用が認められた、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎も含まれるべきである。さらに、血管炎としての類似性と本治療の類推される作用機序、また代替治療がなくかつ個別疾患での評価が難しい希少疾病であることを踏まえ、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患として、皮膚や筋肉に多発性に炎症を起こし早期に免疫複合体型血管炎を呈する若年性皮膚筋炎、若年性皮膚筋炎の臨床症状を有し血管炎が認められる混合性結合組織病等も、本剤

の対象疾患と考えられる。本剤は強力なT細胞、B細胞機能抑制作用に基づく免疫抑制作用を有しており、全身性血管炎や血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患にみられる免疫複合体型血管炎の炎症の鎮静化に効果があると考えられている。

成人でのリウマチ性疾患に対する本剤のエビデンスは、Cochran Review での評価、国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインに記載されている。一方、小児では比較試験そのものが少ないため本剤に対して Cochran Review の評価を有していないものの、各疾患毎で症例報告を主体とした有効例の報告も少なくなく、国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説においても標準的な治療として記載されている。

加えて、専門家のコンセンサスとして臨床現場においても使用されており、本報告書を纏めるにあたり実施した本邦における使用実態調査においても（前項「4. 国内の使用実態」を参照）、92 例中 89 例で全体的評価が「有効」であり有効率は 96.7%と極めて高く、その有効性は確認されている。

6. 安全性の総合評価

本剤の機序から鑑みて、副作用の報告は少なくないが、米国の添付文書にも記載されているように特に成人と比べて小児で問題となるものはないと考えられる。短期的なものとしては、骨髄抑制、易感染性、嘔気、脱毛、白血球・血小板減少、出血性膀胱炎、肺障害、心毒性、アレルギー反応等が報告されている。また、中・長期的なものとして、生殖腺への影響、悪性腫瘍の出現が問題にされている。特に成人女性での報告頻度の高い生殖腺への影響については小児でも危惧されるが、高年齢の成人女性に比べ、25 歳もしくは 31 歳以下の女性ではリスクが低い可能性が示唆されている。この点については、さらに日本小児リウマチ学会で実態調査を進めている。

今回おこなった使用実態調査では、有害事象が 92 例中 37 例（40.2%）で認められたが、このうち嘔気・嘔吐の出現頻度が高く 29 例（31.5%）で観察された。重篤例は 2 例で、1 例は糖尿病で併用したステロイド薬による一過性尿糖、もう 1 例は腰椎圧迫骨折で長期のステロイド薬投与による副作用と考えられ、経過観察目的で入院加療が行なわれたが、いずれもステロイド薬漸減により回復しており、本剤との直接的な因果関係は否定的である。その他、肝機能障害、出血性膀胱炎、白血球減少、帯状疱疹、感染症合併、口唇ヘルペス、腎不全がみられたが、その程度は軽度～中等度で、全例で軽快あるいは回復していた。結論として、副作用の危惧を考慮しても、その有効性は十分に認められ、重症で生命を脅かす状態に対して使用に踏み切る必要性が強く示唆された。

以上から、リウマチ性疾患に十分な知識と経験を有する医師のもとで、リスク・ベネフィットを勘案し、副作用の発現に十分注意して使用することにより、臨床上の問題はないと考ええる。

7. 用法・用量の妥当性

全身性エリテマトーデス、強皮症、全身性血管炎（大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎等）および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患（若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病等）において、シクロホスファミド（500mg/m²/回）を原則として4週に1回静脈内に注射する。

投与量については、LehmanらによりSLEに対して提案・施行された実際の治療方式に則り、500mg/m²/回の投与を設定している。本剤の作用機序から考えて、他の疾患に対しても同じ用法・用量で効果があると考えられる。またこの用量は、本邦で適応が取れている乳癌治療の600mg/m²/回より少なく（本邦では成人でのリウマチ性疾患の適応はない）、しかもドイツ小児の大量間歇投与時の最少量800mg/m²/回より少ないため、安全性上も問題のない妥当な投与量と考えている。さらに、本学会が行った国内使用実態調査においても、有効性評価対象症例92例の投与量はほぼ全例500mg/m²/回であり、有効率96.7%の高い有効性が示された。投与間隔は、使用実態調査の結果やドイツの添付文書の記載内容も踏まえて、原則として4週に1回が妥当と考える。

8. 国内使用実態調査の必要性

総合的にみて、有効性・安全性を示すエビデンスが認められると考えたが、希少疾病であり、十分な国内報告がないことから、我が国における治療実態を把握するために、新たに国内における多施設での使用実態調査を実施し、その結果を本報告書に添付した。

9. 備考

シクロホスファミド静注はリウマチ性疾患に対して、小児期のみならず、成人期の患者にも臨床現場で広く使用されているのが現状である。小児のみを対象とした適応拡大では現場に混乱を招く可能性が高い。

当報告書では、小児と成人の疾病病態は基本的には同じであることから、小児の文献を補完するため多くの成人文献を引用しており、成人期の患者のためにも、小児・成人共に対象とした、適応拡大が必要であると考えている。