

pp. 1-7.

- 2) 大西鐘壽他: 小児疾患と遺伝. 福島雅典 (翻訳監修責任) メルクマニュアル第16版、日本語版第1版、メディカルブックサービス(名古屋)、1994; PP. 1835-2214; 後記、p. 2767.
- 3) 大西鐘壽: 小児薬物療法の therapeutic orphan からの脱却への道. 日本小児臨床薬理学会雑誌、10 : 114-120, 1997.
- 4) 大西鐘壽: 小児薬物療法の therapeutic orphan からの脱却への道(1997-1998). 日本小児臨床薬理学会雑誌、11 : 125-131, 1998.
- 5) 藤村正哲、梶原真人、板橋家頭夫: 時論 子どものための医薬品ー現状と課題. 日本医事新報第3860号、pp. 73-77、平成10年4月18日

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

小児科領域における非市販薬に関する調査と倫理的対応

分担研究者 松田 一郎

研究要旨

全国大学病院医学部付属病院、医科大学付属病院、小児病院138施設を対象にして4種類の非市販医薬品；①現在開発中の医薬品、②各施設での輸入医薬品、③試薬として販売されている化学物質、④各施設内病院で合成、もしくは小児用に剤形変更した薬品、の使用状況について、アンケート調査を行った。調査内容は、医薬品名、対象疾患、使用人数、使用期間、責任の所在、費用、採択に至った審議過程、などである。①は19施設で23医薬品、②は50施設で32の医薬品、③は45の施設で41の試薬、④は28の施設で26の化合物または医薬品が使用されていた。臨床使用に際して、審議会を経ていないと答えた施設は約40%あった。責任の所在、費用の負担などについては、かなりばらついた結果で一定の傾向を見いだせなかった。今後、インフォーム・ドコンセントの内容についても、調査研究する必要がある。

研究目的

現在市販されている医薬品の約80%は、小児については事実上適用からはずされ、いわゆる、オフラベルの状況にある。さらに、小児では1) 新生児、乳児、学童、思春期など年齢、心身の成熟度からみて成人と異なり多様であること、2) 患者数が限られていること、3) 疾患についてみれば成人と共通する疾患の他に小児特有の疾患が存在するこなど、医薬品問題については、成人とは異なった視点からアプローチすることが要求される。こうした状況に対応するため、各医療機関はさまざまな試みを行っている。必要に迫られて使用せざるを得なくなった、非市販薬の投与もその一例である。そこで、その実態を調査し、今後の小児科領域における医薬品開発のための資料にすることを旨とし、今回の調査を行った。初年度はその概略を把握することに主眼を置いた。

研究方法

全国の大学医学部付属病院、医科大学付属病院、小児病院138施設に添付したアンケート用紙を送り、1) 現在開発中の医薬品、2) わが国では開発、市販されておらず、患児の治療のため医療機関が独自に輸入して使用している医薬品、3) わが国では医薬品として市販されていないが、小児

医療に必要なのでやむを得ず、医薬品として使用しているが、実際は試薬として販売されている化学物質、4) わが国では医薬品として市販されていない、しかし小児医療には必要なので、病院内の薬剤部が合成し、または小児用剤形として開発、使用している医薬品、以上の4点について調査した。なお、何れの場合も、市販品でないのもので、その臨床使用については、倫理的対応が問われる。この点に関しても調査することを研究目標にした。

結果

138の医療施設にアンケート用紙を送り、109の施設（79.0%）から回答が得られた。この内、73施設（67.0%）が1～4の調査項目に該当する医薬品を使用していた。この内、開発中の医薬品の臨床試験に参加している施設は19施設（26.0%）、輸入医薬品を使用している施設50施設（68.5%）、試薬を医薬品として使用している施設は45施設（61.6%）、病院内の薬剤部が直接医薬品の合成、剤形変更を行っている施設は28施設（38.0%）であった。

1) 開発中の医薬品

現在、19施設（26.0%）で、23の医薬品について臨床試験が行われている。中には未熟児貧血で

のエリスロポエチンのように、適用拡大のための試験も含まれているが、その多くは新しい医薬品である。関与している製薬企業はほとんどが日本であるが中にはアメリカ、ドイツ、イギリスなどの外国企業がある（表1）。

2) 輸入医薬品

現在、50施設（68.5%）で、32の医薬品について輸入され、使用されている。対象疾患（病態）のなかで最も多かったのは、造血幹細胞移植前処置であった（表2）。

輸入先はイギリス、アメリカが最も多く、他にスイス、スウェーデンなどからも輸入されていた。輸入医薬品の使用に関して、その責任者について尋ねたところ、担当医と答えたのは21施設（42.0%）、科長（教授）と答えたのは10施設（20.0%）、医局長（医長）と答えたのは2施設（4.0%）、病院長と答えたのは4施設（8.0%）、医師グループ責任者と答えたのが4施設（8.0%）、審議をして輸入したので倫理委員会などの委員会と答えたのが3施設（6.0%）、患者及び両親の同意を得たので患者本人と答えたのが3施設（6.0%）、不明が3施設であった。費用は本人負担と答えたのが26施設（52.0%）、医局負担と答えたのが23施設（46.0%）、病院負担と答えたのが6施設（12.0%）、製薬会社からの寄付と答えたのが4施設（8.0%）であった。医薬品の管理については、担当医師が直接で行っているのが34施設（68.0%）、病院薬剤部が行っているのが12施設（24.0%）で、その他が8施設（16.0%）不明1施設（2.0%）であった。

3) 治療薬として使用している試薬

現在、45施設（61.6%）で41品目が治療薬として使用されている（表3）。

ジクロール酢酸、安息香酸ソーダ、ベタイン、ビオチンは何れもかなり以前から治療薬として、臨床で使われてきた試薬である。最長使用年数はそれぞれ10年、20年、15年、18年になるが、今のところ副作用などの報告はない。中でも、安息香酸ソーダは54人で使われている実績がある。最近、一酸化窒素が呼吸不全に使用されようになったが、これを反映してこの調査では95人に使用されていた。1施設で未熟児用中心静脈栄養剤とし

て用いられている微量元素（硫酸亜鉛、硫酸銅、塩化コバルト、ヨウ化ナトリウム、塩化マグネシウム）が目につくが、未熟児を診療している多くの他施設では、この問題にどのように対応しているのかこの調査では状況が把握できていない。試薬を医薬品として使用する場合の責任者として、担当医が負うと答えたのは27施設（60.0%）、科長（教授）が負うと答えたのが7施設（15.6%）、医局長（医長）が負うと答えたのが3施設（6.7%）、病院長が負うと答えたのが4施設（8.9%）、審議をして使用したので倫理委員会が負うと答えたのは2施設（4.4%）、患者、両親に同意を得たので患者本人が負うと答えたのが2施設（4.4%）であった。費用は試薬によってまちまちなので複数回答になり、本人負担と答えたのが14施設（31.1%）、医局負担と答えたのが16施設（35.6%）、病院負担と答えたのが17施設（37.8%）、その他が1施設（2.2%）、不明が1施設（2.2%）であった。医薬品の管理については、担当医が直接で行っているのが14施設（31.1%）、病院薬剤部で行っているのが30施設（66.7%）、その他が2施設（4.4%）、不明1施設（2.2%）であった。

4) 病院で剤形を変えた、または病院で合成した医薬品

医薬品として病院で合成し、患者に使用している化学物質にはフェニール酢酸（高アンモニア血症）、ヒスチジン銅（メンケス病）がある。その他の医薬品は小児に使用しやすいように、小児用剤形として病院が開発したものである。現在28施設（38.4%）がこうした作業を行っており、合計して26品目ある（表4）。

病院での剤形を変えた、または合成した医薬品を患児に使用する場合の責任の所在を尋ねたところ、担当医が負うと答えたのは16施設（57.1%）、科長（教授）が負うと答えたのが5施設（17.9%）、医局長（医長）が負うと答えたのが1施設（3.6%）、病院長が負うと答えたのが2施設（7.1%）、グループの責任者が負うと答えたのが1施設（3.6%）、倫理審議会が負うと答えたのが2施設（7.1%）、不明1施設（3.6%）であった。費用については複数回答となり、本人負担と答えたのが5施設（17.9%）、医局負担と答えたのが6施設（21.4%）、病院と答えたのが20施設（71.4%）、不明1施設（3.6%）であった。医薬品の管理については、担当医師が直接行っているのが13施設

(46.4%)、病院薬局が行っているのが10施設(35.7%)、その他が5施設(17.9%)であった。

将来医薬品として開発される可能性について尋ねたところ、勿論その製品によっても異なるが、全体として“可能性がある”と期待している施設は8施設で、28.6%であった。

5) 倫理的対応

輸入薬、試薬、病院での合成薬、小児用への変更改形、など実際の臨床に使用する場合、当然、倫理的対応が問題になる。各医療機関がどのようなアプローチをとっているのか、またそこに問題がないのか、などを知る目的で調査した。今回の調査に関して、実際にとられたインフォームド・コンセントのコピーを調査用紙に添付することが可能と答えた施設は33施設(45.2%)あった。それを不可能と答えた施設は37施設(50.7%)、回答なしが3施設(4.1%)であった。不可能と答えた施設でも、説明の内容を残していると答えたのは18施設であった、一方、15施設は残していないと答えた。したがって、全体で52施設(33+18)、つまり71.2%の施設で、この問題に関して、フォローアップ調査が可能の状態であることが判明した。添付してくれたコンセントの内容については、今回まとめるまでには至らなかった。これらの施設から送っていただいた同意書の内容検討は、つぎの機会にまとめて報告する。

これら非市販医薬品の臨床使用に際して、審議委員会で審議した施設は41で、56.2%であった。審議を経ていない施設は22で、30.1%、回答のなかった施設が10で、13.7%であった。審議委員会の名称、構成メンバーも多岐に渡っており次回の報告に回したい。

考察

今回の調査で多くの施設で、非市販医薬品、とくに“輸入医薬品、および医薬品として使用されている試薬”が、予想以上に数多く使用されていることが判明した。輸入医薬品はそれが販売されている外国で、すでに、安全性、および有効性が検討されているので、その点問題はないと思われる。しかし、それを臨床の場で使用すると、いろいろ問題がある。使用に関しての審議過程、責任の所在、費用の問題、などである。調査から浮かんできた様子はかなり幅広いもので、一定の傾向を指し示すものではなかった。

試薬を医薬品に使用しなければならない場合、

その多くはすでに報告されているデータにもとづいて使用されているので、有効性については疑う余地は少ないとしても、安全性に関しては問題が残る。医薬品でない以上、仮にこれまで問題なく長期間使用されて来たとしても、現在の純度が今後も常に保たれてるという保証はない。また何か問題があってもその責任を誰が、どうとるべきなのか、それが明確でない。責任の所在について、各施設で意見が割れた理由もそこにある。さらに、費用についても、非市販医薬品であるので問題がある。市販薬なら現在適用でなくても、将来健康保険の適用が得られる可能性もないわけではないが、試薬の状態ではそれは不可能である。

今回の調査で、こうした非市販医薬品を薬事委員会もしくはIRBなどの審議をへないで使用している施設が約40%あった。これは予想外に多い数値であった。この事実からすると、今回の調査ではインフォームド・コンセントの内容について検討するまで進めるところまで至らなかったが、かなり問題がありそうな予感がする。将来、非市販薬の臨床使用についてのガイドラインを何処かで作る必要があるし、また、そのガイドラインでは、インフォームド・コンセントの取り方、その内容の記載についても最低限必要な項目をリストアップすることも肝要であろう。

結論

各医療施設が、必要に応じて、非市販医薬品を小児患者に使用することには、十分な正当性が与えられるとしても、その時、問題になるのは科学的根拠は勿論のこと、そこに至る過程である。つまり、倫理的対応である。例えば、そうした非市販医薬品使用時の責任の所在、費用の問題、インフォームド・コンセント、やインフォームド・アッセントの取り方、その内容、副作用発生時の対応の仕方、代替え療法の可能性、治療拒否時の対応の明示、などである。さらには、倫理審議会の構成もまた問題になる。非市販薬品の使用を通常の医療行為と見なすのか、実験医療・治療と見なすべきなのか、が問われることになる。輸入薬については、ICHの関与で、今後、かなり期待感もてそうであるが、現在治療に使用している試薬類や各施設で合成している医薬品については、かなり努力しなければ医薬品としての地位を得るのは困難である可能性が高い。しかし、臨床ではそれが強く求められている。今回の調査はそうした問題の解決に向けての糸口になることを期待したい。

表1 現在開発中の医薬品

薬品名	会社名	国名	対象疾患名	使用している施設の数	対象患者 トータル数
アルギニン	ヘキストマリンセル	日本	高アンモニア血症(尿素サイクル異常症), 代謝性アルカローシス	8	229
SNE908ミルク	雪印乳業	日本	Phenylketonuria	1	14
CTC-III (活性化プロテインC)	化血研	日本	プロテインC欠乏症	1	1
KL4-Surfactant		米国	RDS, 胎便吸引症候群	1	7000
遺伝子組換SP-C表面活性剤		ドイツ	ARDS, RDS	1	7000
Liquivent	Allied Science	米国	RDS, 重症呼吸不全	1	7000
テオフィリン液	日研化学	日本	未熟児無呼吸発作	1	7000
シブアト	ヤンセン協和・吉富	日本	胃食道流	1	2
WAL801ドライシロップ	ベーリンガー		気管支喘息	1	8
MK-476	萬有	日本	気管支喘息	1	3
Vigabatrin	ヘキストマリンセル	日本	West症候群	1	3
組換α-L-iduronidase	バイオリン・ジェンサ・ム	米国	ム多糖症I型	1	1
TAC-101	大鵬薬品	日本	肝癌 他, 悪性腫瘍	1	5
CPT-II	スミスラインビーマム	米国	神経芽腫, 他, 悪性腫瘍	1	4
タウロウ	東京田辺製薬	日本	胆汁うっ滞症	1	1
ビブリスス菌(ブーレ菌)	ヤクルト	日本	低出生体重児	1?	
アセトアミノフェンシロップ	昭和薬品化工	日本	小児の発熱	1?	
塩酸エピナスチン	日本ベーリンガー	日本	気管支喘息	1?	
イリナケン	ヤクルト	日本	神経芽腫, 黄紋筋肉腫	1	5
ポリエチレンカリコールアスパラギナーゼ		米国	小児急性白血病	1	3
エルカインアスパラギナーゼ		イギリス	小児急性白血病	1?	
ピカパトリン	レダソー		てんかん	1	50
EPOCH	中外	日本	未熟児貧血	1	150
合 計				30	28479

表2 国内では市販されていないので独自に輸入している医薬品

薬品名	会社名	国名	対象疾患名	使用している施設の数	対象患者数	使用最長年数
Thalidomida Lazar	LAZAR	アルゼンチン	造血幹細胞移植前処置	1	5	1
トリトマイド	Tortuga compa	ブラジル	造血幹細胞移植前処置	2	21	0.6
アムケテン	HOHN BELL and	イギリス	造血幹細胞移植前処置	3	22	6
アムケテン	ウエルカム	イギリス	造血幹細胞移植前処置	8	63	10
L-PAM	グラクソ	イギリス	造血幹細胞移植前処置	1	2	2
メルファリン注	ウエルカム	イギリス	造血幹細胞移植前処置	15	162	10
サイモクローリン	バスタームリュー	フランス	再生不良性貧血の免疫抑制療法	7	27	6
ADAGEN	ENZON	米国	ADA欠損症	1	1	6
シニアノキサイト	シュリンクブラウ	米国	低血糖症, 高インスリン血症, 膵島芽細胞症	8	10	10
ブロクリセムカブセル	シュering	米国	高インスリン血性低血糖	1	1	2
イヘカップシロップ		米国	睡眠障害	1	36	10
メラトニン	General Nutri	米国	睡眠障害	7	305	5
レハミゾール	ヤンセン	ベルギー	ステロイド依存性クローゼ症候群, 肺悪性腫瘍	2	2	1
アキクタソ (13-cisレチノイン酸)	ロシュ	米国	神経芽腫	4	9	1
エルビナゼ	SPEYWOOD PHAR	イギリス	白血病, 悪性リンパ腫	3	10	3
エプタコクアム	ノボノルティスファーマ	デンマーク	血液凝固第VII因子低下症	1	1	1
ロレンゾ油	Scientific Ho	イギリス	副腎白質シストロフィ	3	13	8
MINIRIN	FERRING	スウェーデン	中枢性尿崩症	1	1	1
静注用L-カンチン	シガマク	イタリア	カンチン欠損症, Reye症候群	1	5	4
プロテソ	ウエルカム	イギリス	原発性肺高血圧症	2	9	3
カルシトニン	ノバルティスファーマ	スイス	先天性骨形成不全症	1	2	2
カルシトニン	サント	スイス	先天性骨形成不全症	1	5	6
静注用フェノバル	ワイス	米国	新生児けいれん	3	120	5
リハビリン	ICN PHARMACEL	メキシコ	アデノウイルス出血性膀胱炎	2	7	1
クレオン10000	KALI-CHEMIE P	ドイツ	Shwachman症候群 (膵外分泌不全)	1	1	1
デトロゾール		フランス	胆道閉鎖症	1	2	2
リン製剤	Beach	米国	低リンカル病, クロロゲン蓄積病	1	5	10
NTBC	ORPHAN	スウェーデン	高チロシン血症I型	1	1	1
レトロビシロップ	ウエルカム	イギリス	HIV感染症	1	1	1
エヒビシロップ	ウエルカム	イギリス	HIV感染症	1	1	1
ケエロスリン ヒューマン	ノボノルティスファーマ	デンマーク	CSIIを要するIDDM	1	4	3
セレパソ注	藤沢	米国	セレン欠乏症 (完全経静脈的栄養)	1	2	3
合 計				87	856	

表3 わが国では医薬品として市販されていないので、試薬として販売されているものを患者の治療に使用している試薬

薬品名	会社名	国名	対象疾患名	使用している施設の数	対象患者 トナ数	使用最長 年数
シクロ酢酸ナトリウム	関東化学・東京化成	日本	ミトコンドリア脳筋症、高乳酸血症、Leigh脳症	18	52	10
コハク酸ナトリウム	カライ	日本	高乳酸血症、ミトコンドリア脳筋症	3	6	10
マトロン	シグマ・大泉薬品	米国・日本	睡眠障害	5	22	3
硫酸亜鉛	和光純薬・小糸化学	日本	亜鉛欠乏症、ウイリアム病、未熟児の中心静脈栄養	4	28	7
塩化マグネシウム	カライ・和光	日本	未熟児中心静脈栄養	1	15	0.5
硫酸銅	カライ・和光	日本	未熟児中心静脈栄養	1	15	0.5
塩化コバルト	カライ・和光	日本	未熟児中心静脈栄養	1	15	0.5
ヨウ化ナトリウム	カライ・和光	日本	未熟児中心静脈栄養	1	15	0.5
安息香酸ナトリウム	和光・カライ・丸石・Aldrich	日本・米国	高アミノー血症、OTC欠損症	16	54	20
アミノニン	和光・カライ・味の素KK	日本	高アミノー血症、TMA ⁺ /コハク酸血症	12	43	12
フェニル酢酸	和光	日本	高アミノー血症	2	13	10
L-カルニチン	ACROS	米国	高アミノー血症	1	1	1
L-シトルリン	和光	日本	OTC欠損症、原発性高アミノー血症、シリン尿性蛋白不溶解症	5	12	8
L-アラニン	協和発酵	日本	メブメブ病 ¹ 尿症	1	1	0
L-プロリン	和光	日本	高ホリン血症	1	1	15
ベータイン	東京化成・シグマ・カライ	日本・米国	ホモシチン尿症	11	19	15
ピロリン	田辺	日本	ピロリン反応性マリア ² 病 ³ シチキ ⁴ 欠損症	1	3	18
シタラシマHC1	東京化成	日本	シタラシマ ⁵ 症	1	2	18
CP-1	順天堂製薬工業	日本	末梢血幹細胞移植者、臍帯血移植者	2	5	1
ブスルフォン	シグマ	米国	造血幹細胞移植	2	3	7
13-cisレトノイド ⁶	シグマ	米国	神経芽腫、IMMOL	2	8	0.5
レシリン	キョーコ	米国	ウイリアム症候群	1	1	0.1
ヒスチジン銅			ハンカス ⁷	2	9	10
テトラチオモリブデン	大塚		ウイリアム病	1	3	3
塩化亜鉛			ウイリアム病	1	19	15
クハク酸亜鉛			ウイリアム病	1	10	15
一酸化窒素		日本	新生児遷延性肺高血圧症	3	95	1
5HTP	カライ	日本	異型高フェニルアラニン血症、ヒパ ⁸ チリン欠乏症	2	3	20
L-トリプトファン	和光		非外-型型 ⁹ リソ血症	1	0	5
クロリマス	フジキ	日本	SLE	1	0	0
リン酸ナトリウム	カライ	日本	アミノコ ¹⁰ 症候群	1	2	10
過塩素酸カリウム	シグマ	米国	ウイリアム症診断用	1	7	9
チオチン酸カリウム	和光	日本	甲状腺シチ用	1	10	6
Bカロチン	ロシュ		アム ¹¹ ニズ ¹² A	1	1	5
リン酸二水素ナトリウム	和光	日本	未熟児 ¹³ 病	1	2	10
リン酸水素二ナトリウム	和光	日本	未熟児 ¹⁴ 病	1	2	10
リン酸1カリウム	和光、日本	日本	低リン血症 ¹⁵ 病	1	5	5
臭化カリ	和光	日本	てんかん	1	10	0.5
テオフィリン	関東化学	日本	新生児の無呼吸発作	1	2	0.1
ニチチナイド ¹⁶	カライ・和光	日本	インスリン依存性糖尿病	1	9	9
亜セレン酸ナトリウム	大塚シヤバ ¹⁷	日本	乳児型 ¹⁸ ロイ ¹⁹ ア ²⁰ フ ²¹ ア ²² ノ ²³ ス	1	2	6
Suquaric acid dibuxylester		日本	円形脱毛症	1	2	1
テストステロン	カライ	日本	性腺機能障害	1	10	5
β-テストステロン ²⁴	カライ	日本	性腺機能障害	1	5	5
合 計				53	245	

表4 わが国では医薬品として市販されていないので病院内の薬剤部（薬局）が合成・調合した薬剤を患者に使っている薬品

薬品名	対象疾患名	使用している施設の数	対象患者数	使用最長年数
安息香酸ナトリウム	高アンモニア血症, プルビオン酸血症	13	38	15
フェニル酢酸	高アンモニア血症, 尿素サイクル異常症	2	7	3
アルギニン	高アンモニア血症	1	5	8
シトルリン	OTC欠損症, CPSII欠損症	1	2	5
L-カルニチン	先天性高アンモニア血症, ミトコンドリア脳筋症	8	10	1.5
硫酸亜鉛	亜鉛欠乏症	1	1	12
リン酸パフター	ファンコニー症候群	1	1	1
ヒスチジン銅	マンギス病	6	5	8
硫酸銅坐剤	マンギス病	1	1	5
テチモリブテン	ウイルス病	1	0	0
トキシロップ	誤飲	1	36	0.1
中性リン製剤	低リン血症ケル病	2	2	4
Shohl液	尿細管性アシトシス	1	1	4
ニトログリセリン	高血圧	1	3	0.1
ワコビタール坐薬	催眠・鎮静・痙攣	1	0	2
抱水クロール	睡眠障害	3	101	1
高濃度クエン酸ナトリウム	骨髄移植患者	1	5	0.1
亜鉛華軟膏（外用剤）	人工肛門周囲皮膚びらん	1	15	1
トランソール・マグコロール軟膏（外用剤）	肛門周囲炎	1	5	5
リトカインクリーム	母斑	1	540	5
ハイドロキノン・レチノイン酸軟膏	皮膚色素沈着	1	5	5
ビオクタン・ボチ	肛門周囲炎	1	10	3
亜セレン酸ナトリウム注	セレン欠乏症	1	1	8
シクロスリン点眼	角膜移植後の拒絶反応予防	1	1	2
L-チロシンナトリウム	胎児甲状腺腫（甲状腺機能低下症）	1	1	0.1
ダラシン含有アズノール軟膏	上顎腫瘍術後のガーゼパッキング	1	5	5
ジヒドロテストステロンクリーム	外性器発育不全	1	3	4
合 計		55	804	

厚生科学研究費補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

小児のオーファンドラッグに関する海外臨床研究の調査

分担研究者 辻本豪三 国立小児病院・小児医療研究センター・小児薬理研究部・部長

研究要旨

小児臨床においては既承認医薬品が添付文書に基づかない使用、いわゆる”off-label使用”が従来問題とされてきている。最近特に米国FDAを中心に、この問題のみならず小児の医療の改善（特に薬物治療）の行政的な対応が大きく変化してきている。具体的な取り組みとして、米国の小児薬理研究ユニットのネットワーク”The Pediatric Pharmacology Research Unit Network (PPRU)”を調査した。日本でもこのようなネットワークの構築が急務である。

A. 研究目的

小児臨床においては既承認医薬品が添付文書に基づかない使用、いわゆる”off-label使用”が常態であるという、非常に不可思議な状態が続いてきている。現場の小児科医たちは自己責任のもと、保健適応外の処方余儀なくされ、また患児の側からはその薬剤に関する小児に於ける詳細な情報を欠いた危険な状況が続いている。この問題は、日本だけではなく、米国、欧州においても、その保険制度の相違はあるものの、存在してきている。しかし、ここ数年、特に米国FDA、米国小児科学会を中心として、正面からこの問題に取り組む努力が行政的にもなされ、大きく変化しつつあり、我が国の対応を含めて検討した。

B. 研究方法

米国に於いては、米国政府の政策として小児の医療の改善が大きく柱として取り上げられ（pediatric plan）、更に1997年11月21日、米国クリントン大統領が1997年のFDA近代化法に署名し、法律となった(Pub.L.105-115)近代化法の成立に依るところが大きい。近代化法(21 U.S.C.355a(b))に基づき、小児研究専門家と相談の上、小児情報の追加が小児患者に対して保健上の有益性をもたらすと思われる既承認医薬品のリスト(以下リストと表示)を作成し、優先順位を付け、公表することがFDAに求められ、それをうけFDAは”小児情報の追加が小児患者に対して保健上の有益性をもたらすと思われる既承認医薬品のリスト”(ドケット番号98N-0056)を作成した。このリスト作成は、FDAを中心とし、米国小児科学会(AAP)、米国製薬工業協会(PhRMA)、国立予防衛生研究所(NIH)、小児薬理研究ユニットのネットワーク(PPRU)、全米ジェネ

リック医薬品企業連合(NPA)、ジェネリック薬産業協会(CPIA)、全米医薬品工業協会(NAPM)および米国薬局方(USP)からの勧告に基づき編纂された。今年度、分担研究者はICHの専門委員としての立場から、このモデルとなる米国の動き、特に小児薬理研究ユニットのネットワークに注目し、調査並びにそれに対応する我が国に於ける組織作りを行った。

C. 研究結果

米国衛生研究所における”The Pediatric Pharmacology Research Unit Network (PPRU)”は小児の適切な薬物治療の目的のため、the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)が構築したものである。PPRUの目的は新薬、もしくは既に(大人で)承認済みの薬物の小児における安全かつ効果的な使用を開発、促進することである。その為、基礎、臨床両面から情報を収集、統合化する。具体的目標としては

- (1) FDA、企業、NICHDと協力して、新薬、や既承認薬の小児における臨床薬物動態、薬効(薬物感受性)、の調査のための臨床治験を実施する。
- (2) 既に現在発表されている小児における臨床薬物動態、薬効(薬物感受性)の調査、分析評価を行い、小児薬物療法の情報充実を図る。
- (3) 新しい薬効評価技術(分子生物学、ゲノムテクノロジー、ゲノム薬理学的手法など)を導入し、これら技術革新が従来の臨床薬物動態、薬効(薬物感受性)に与える影響等を検討する。特に、小児の場合は発達、成長が与える影響により薬効、安全性は大きく変化するのでこれらのアプローチは極めて重要である。また、これらの具体的目標を完遂し、evidence-basedな小児臨床薬理

を確立することにある。

D. 考察

FDAは小児に起こる適用について成人で既承認のあらゆる医薬品についての情報が、小児患者に保健上の有益性をもたらすことができると思われると結論づけ、したがって、医薬品評価研究センターおよび生物製剤評価センターによる既承認医薬品で小児に起こる適応について成人使用の既承認医薬品のすべてをリストに載せるべきであり、かつFDAはリストに優先順位をつけることを行っている。FDAはリスト案およびリスト案に対して提出されたコメントを審査して優先医薬品のリストを作成した。特定の医薬品の追加または削除を要請するコメントは、その裏付け情報と共に、その医薬品が基準に適応しているか否かを定めるため、該当する審査部門により審査が行われた。審査部門の評価に基づき、リスト案に対する変更がなされた上、優先リストは作成された。

このような小児に実際処方される処方の実態調査、それに対する対処に関しては他の分担研究員の報告に詳しいが、もう一つの今後の小児臨床治験のあり方について検討を要する。

E. 結論

既に、1997年約1000人の小児が60のプロトコールの臨床治験に参加しており、54種の異なる薬物が検討されるという実績を上げている。今後このシステムはますますその実績をあげるとともに、更に新たな新薬開発時の規定一例えば、患者の遺伝子多型による responder や non-responder の区別、といったゲノム薬理学的パラメータの導入—といった、新たな展開も予測させる。現在米国衛生研究所における”The Pediatric Pharmacology Research Unit Network (PPRU)”は一つのtherapeutic orphanの解決法であると考えられ、至急日本でもこのような体制が必要となると予測される。このような背景のもと、また国立小児病院の小児薬理研究部は国立唯一の小児薬理研究部であることの責務より、準備室として今年度はホームページを立ち上げた。現在、主としてICH関係の作業の進捗に関して情報を公開している(小児臨床治験事務センター・準備室 <http://pharmac.nch.go.jp/child.html>) が、最後に、至急このようなネットワークの整備を提言したい。

F. 研究発表

研究業績】

1. 論文発表

[原著論文 (欧文)]

Fukuhara C, Suzuki N, Matsumoto Y, Aoki K, Tsujimoto G, Inoue ST, Masuo Y.

A nocturnal rhythm of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) level in the rat pineal gland. *Neuroscience Letters* 291: 115-118, 1998.

Tsujimoto G, Hirasawa A, Sugawara T, Awaji T. Subtype-specific differences in subcellular localization and chlorethylclonidine in activation of alpha1-adrenoceptors. *Life Sciences*. 62 (17/18): 1567-1571, 1998.

Nasu K, Moriyama N, Fukazawa R, Tsujimoto G, Tanaka T, Yano J, Kawabe K.

Quantification and distribution of alpha1-adrenoceptor subtype mRNAs in male and female human posterior urethra. *Br. J. Pharmacol.* 123: 1289-1293, 1998.

Shibata K, Hirasawa A, Foglar R, Ogawa S, Tsujimoto G. Effects of Quinidine and Verapamil on human cardiovascular alpha1-adrenoceptors. *Circulation* 97: 1227-1230, 1998.

Take H, Shibata K, Awaji T, Hirasawa A, Ikegaki I, Asano T, Takada T, Tsujimoto G.

Vasacular alpha1-adrenoceptor subtype selectivity and alpha1-blocker-induced orthostatic hypotension. *Jpn. J. Pharmacol.* 77: 61-70, 1998.

Hirasawa A, Awaji T, Sugawara T, Tsujimoto A, Tsujimoto G.

Differential mechanism for the cell surface sorting and the agonist-promoted internalization of alpha1B-adrenoceptor. *Br. J. Pharmacol.* 124: 55-62, 1998.

Takei Y, Tsujimoto G.

Identification of a Novel MCM3-associated Protein that Facilitates MCM3 Nuclear Localization *J. Biol. Chem.* 273(35): 22177-22180, 1998.

Awaji T, Hirasawa A, Kataoka M, Sugawara T, Izumi S, Tsujimoto G.

Real-time optical monitoring of ligand-mediated internalization of alpha1b-adrenoceptor with green fluorescent protein. *Mol. Endocrinol.* 12: 1099-1111, 1998.

Yamamura Y, Nakamura S, Ito S, Hirano T, Kotosai

K, Onogawa T, Yamashita T, Yamada Y, Tsujimae K, Aoyama M, Murakami M, Ogawa H, Yamashita H, Kondo K, Tominaga M, Tsujimoto G, Mori T.
OPC-41061, a highly potent human vasopressin V2-receptor antagonist: Pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 287: 860-867, 1998.

Nezu J, Tamai I, Oku A, Ohashi R, Yabuuchi H, Hashimoto N, Nikaido H, Sai Y, Koizumi A, Shoji Y, Takada G, Matsuishi T, Yoshino M, Kato H, Ohura T, Tsujimoto G, Hayakawa J, Shimane M, Tsuji A.
Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter.
Nature Genetics. 21: 91-94, 1999.

Moriyama N, Yamaguchi T, Takeuchi T, Sakamoto E, Ueki T, Tsujimoto G, Kawabe K.
Semiquantitative evaluation of alpha 1a-adrenoceptor subtype mRNA in human hypertrophied prostate and non-hypertrophied prostate: regional comparison.
Life Sciences 64 (3) : 201-210, 1999.

[総説 (和文)]

高田達之、辻本豪三
実験技術：遺伝子改変動物の薬理応用 蛍光タンパク Green Fluorescent Protein をマーカーとして用いた選択的トランスジェニック動物の作製
日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.) 111 : 357-362 (1998)

平澤明、辻本豪三
神経系に作用する薬物マニュアル 1998：受容体に作用する薬物/Gタンパク共役型/アミン・アミノ酸受容体
アドレナリン/ノルアドレナリン受容体
生体の科学 49 (5) : 358-361、(1998)

[著書 (和文)]

辻本豪三
南山堂医学大辞典 第18版 (12項目)
南山堂 (1998)

辻本豪三 (監修 石崎高志)
ジゴキシシンとキニジンの薬物相互作用
図解 知っておきたい薬物相互作用：46-49
第一製薬株式会社 (1998)

辻本豪三、田中利男 (編集) (監修 野口照久、石井威望)
21世紀の創薬科学：序文、第4章 細胞情報認識と創薬への応用
共立出版株式会社 (1998)

小児に処方された医薬品に関する調査研究

（入院および外来患者について）

分担研究者 藤村 正哲 大阪府立母子保健総合医療センター 副院長

共同研究者 梶原真人¹⁾、板橋家頭夫²⁾、松田清司³⁾、上田清治⁴⁾

研究要旨

サンプル小児病院(n=1)において、1997 年全入院小児（0-17 歳）を対象として、処方されている医薬品の処方患者数を年齢別(ICH 提案分類準拠)に調査した。特に早産児については在胎期間を考慮して受胎後 44 週までに処方された医薬品を別に集計した。これによってわが国の代表的な小児病院を例として、小児に処方されている医薬品の数と種類、使用患者数が年齢別に明らかになった。

A. 研究目的

実際に子どもに処方されている未承認医薬品の実態を調査すること。そのため本年度には先ず小児に処方されている医薬品の実態を調査する。ひとつの小児病院において実施し、研究方法の問題点やまとめ方を整理する。それによって小児医療分野における off-label 医薬品の処方に関する実態（対象年齢、適応疾患、用量・用法、処方頻度など）の全国的な調査方法を検討する。

B. 研究方法

1. 調査病院名 大阪府立母子保健総合医療センター
2. 調査対象としたデータベース
（1）処方済み医薬品データベース
（2）同新生児科入院患者データベース（在胎期間参照のため）
3. 対象診療科（総病床数=263）：新生児科（60）、小児科(58)、小児神経

科(12)、発達小児科(7)、小児循環器科・心臓血管外科(33)、小児外科(24)、脳神経外科(8)、泌尿器科(13)、形成外科(5)、整形外科(14)、口腔外科(8)、眼科(8)、耳鼻咽喉科(5)、放射線科、麻酔科、検査科

4. 期間と対象 1997 年 1 月 1 日～12 月 31 日の期間に 0～17 歳の入院および外来患者に処方された医薬品別の人数(同一人の複数回の処方は一回と数える)

入院患者実数=3,470、入院患者延べ数=83,086(一日平均 299)

外来患者実数=27,406、外来患者延べ数=91,006(一日平均 521)

5. 調査医薬品 1) 経口・外用薬
2) 注射薬
6. リスト内容 薬効別処方薬品の品目数（0～17 歳）
処方頻度が上位（1～50 番目）の年齢別処方薬品別患者数

C. 研究結果

大阪府立母子保健総合医療センターにおいて、1997年の12ヵ月間に17歳未満の小児患者（入院、外来）に処方された医薬品は、経口・外用薬が534品目、注射薬が320品目であった。これらには院内製剤、一般薬も含まれている。薬効分類に従った処方薬品種数について表1に示す。そのうち処方された患者の多い順に上位50を表2、3に示した。

D. 考察

子どもに日常的に処方されている多数の医薬品は、子どもへの適応や用量・用法の記載が添付文書になされていないまま使用されている(off-label use)。この問題を解決してゆくため、本年度では子どもの処方における off-label use の実態を調査した。

次年度以降ではその必要性、適応疾患などについて検討するとともに、用量・用法データなどについて systematic review、臨床薬理学的研究によって明らかにし、必要な薬物を絞り込む予定である。多頻度使用の未承認医薬品について、その適応・小児における薬物動態・用量と用法・副作用など添付文書に記載すべきすべての情報についての既存資料をまとめる。それらの小児未承認医薬品について下記の分類を行う

- A)薬物動態、用量・用法、適応などについての資料がほぼそろっている医薬品
- B)ある程度のデータ追加が主に文献的資料として必要な医薬品とその内容
- C)データが不十分な医薬品とその内容（臨

床試験の必要性なし)

D)データが不十分な医薬品とその内容（臨床試験の必要性を認める）

E)メーカーによって臨床試験が計画されている医薬品

F)その他の医薬品

E. 結論

頻度の大きい医薬品・重要度の高い医薬品について、添付文書の小児適応・用量用法などの記載内容を調査し、添付文書で適正な記載の有無を検討する必要がある。そのためには各未承認医薬品処方の実態を対象患者と数量について明らかにすることが必要である。本年度は大規模小児病院を例として一年間の処方医薬品の全数（患者数）を調査し、今後の検討基礎資料を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 藤村正哲、梶原真人、板橋家頭夫。子どものための医薬品—現状と課題。日本医事新報 1998;No 3860;73-77.
2. 藤村正哲。米国にみる小児医薬品 off-label use のこれから。 Neonatal Care 1998;11:66-68.
3. 藤村正哲。Off-label use（未承認薬）の諸問題。周産期医学 1998;28:1287-1290.
4. 藤村正哲。小児薬物療法の開発—日本における現況。日本小児臨床薬理学会雑誌 1998;11:21-30.
5. 藤村正哲。未承認薬物療法の現状と問題。日本新生児学会雑誌 1998;34:700-704.

2. 学会発表
 2. 薬理学会. シンポジウム. 1997
 3. 藤村正哲. 新生児未承認薬の使用実態調査. 第42回日本未熟児新生児学会. シンポジウム. 1997
 4. 藤村正哲. 未承認薬物療法の現状と問題. 第34回日本新生児学会. 教育講演. 1998
 5. 藤村正哲、梶原真人、板橋家頭夫. 小児用医薬品の off-label 問題解決のための課題. 第25回日本小児臨床薬理学会 シンポジウム 1998
 6. 藤村正哲. Off-label use の現状と解決のための課題. 第35回日本小児臨床薬理学会. シンポジウム. 1998
 7. 藤村正哲. 小児治療薬の開発：現状と問題点. 第5回日本臨床薬理学会. 1998
- 1) 大分県立病院新生児科部長
 - 2) 浦和市立病院小児科部長
 - 3) 大阪府立母子保健総合医療センター薬局長
 - 4) 大阪府立母子保健総合医療センター情報企画室主査

(表1) 薬効別処方薬品の品目数 (0~17歳)

薬品数	経口・外用	注射	計
中枢神経系用薬	78	16	94
末梢神経系用薬	9	0	9
感覚器官用薬	29	0	29
循環器官用薬	46	39	85
呼吸器官用薬	33	5	38
消化器官用薬	52	5	57
ホルモン剤	23	32	55
泌尿生殖器官及び肛門用薬	5	3	8
外皮用薬	45	0	45
ビタミン剤	18	11	29
滋養強壯剤	21	27	48
血液・体液用剤	12	30	42
人工透析用薬	7	0	7
その他の代謝性医薬品	24	23	47
腫瘍用薬	5	23	28
アレルギー用薬	12	0	12
生薬	8	0	8
抗生物質製剤	30	45	75
化学療法剤	14	6	20
生物学的製剤	2	24	26
寄生動物に対する薬	1	2	3
調剤用薬	8	4	12
診断用薬	2	12	14
その他の治療を主目的としない医薬品	2	0	2
薬効分類に掲載されない医薬品	46	5	51
計	532	312	844

(表2) 処方頻度が上位(1~50番目)の年齢別処方薬品別患者数

経口・外用医薬品

順位	薬品名(経口・外用)	低出生体重児 出生~1 1ヵ月~2 歳~1 2歳~					計
		<37W(0-4W投与)	1ヵ月	1歳	11歳	17歳	
1	抱水クロラルシロップ 4%	25	49	640	561	5	1280
2	ケフラル細粒 100MG/G	13	46	460	702	39	1260
3	ピオフェルミンR	10	16	354	476	60	916
4	ペリアクチン 100倍散 1%	9	2	330	469	18	828
5	アスピリン散 10%	10	2	280	428	23	743
6	ボラミン シロップ 0.04%	15	13	361	343	4	736
7	ケイツーシロップ 0.2%	11	75	589	2	0	677
8	タリビット点眼液 0.3%	34	47	218	351	18	668
9	メジコン散 10%	0	0	157	350	20	527
10	ボントール シロップ 32.5mg/1ML	1	0	78	352	17	448
11	ケリセリン浣腸液 50% 30ML	9	14	127	209	33	392
12	ガスター散 10%	3	0	99	231	47	380
13	ラボナ錠 50MG	1	0	63	213	92	369
14	アムピ 100mg	12	0	199	128	0	339
15	アムピーム軟膏 5% 10g	27	35	212	50	7	331
16	ラシックス錠 40MG	44	22	136	98	11	311
17	ラキソロン液 0.75%	1	0	59	217	29	306
18	PL顆粒(幼児用)1包1g	0	0	41	248	14	303
19	メイアクト小児用顆粒	2	5	93	185	15	300
20	リンデロン液 0.1% 5ml	11	2	30	241	12	296
21	ホスミンド ライシロップ 200mg/G	0	1	63	226	2	292
22	ピリルボン細粒 2% 20mg/G	3	0	84	162	15	264
23	ペリアクチン シロップ 0.04%	22	11	130	87	3	253
24	消毒用 イタノール 500ml	0	0	14	179	59	252
25	アドソルビン	5	4	137	93	11	250
26	イソジンガーゲル 7%	0	0	9	180	59	248
27	インクレミン シロップ	85	6	103	41	1	236
28	タンナリン	3	4	125	90	11	233
29	パナンド ライシロップ 50mg/G	2	6	97	110	8	223
30	レフトゼ シロップ 0.5%	0	0	64	148	3	215
31	ピオスリー細粒	1	7	80	100	20	208
32	ピオラクチンセル	10	26	84	70	15	205
33	トルミカムシロップ	1	0	61	119	24	205
34	ムコソルバンシロップ 3mg/1ml	30	7	109	55	2	203
35	ブリアコール細粒 1% 10mg/G	1	0	56	133	9	199
36	アスピリン	1	5	78	98	12	194
37	パクタ顆粒	2	2	67	114	8	193
38	セフゾン細粒小児用 100mg/G	1	1	54	134	3	193
39	ボルトレンサボ 12.5mg	0	0	23	156	12	191
40	BBG(1g.ピフェイス)	126	37	21	0	0	184
41	ジゴシン 1000倍散 0.1%	1	11	81	66	12	171
42	ピクシンド ライシロップ 100MG/1G[ABPC]	0	2	66	102	1	171
43	ロコナル細粒 10%	0	5	76	83	5	169
44	エンシュア・リキッド 250ml 250Kcal	0	0	38	110	20	168
45	テグレート細粒 50%	0	0	9	110	43	162
46	ボボンS 乳児用	110	19	28	1	0	158
47	エスケル坐剤 250MG	1	1	67	85	3	157
48	エリスロシンド ライシロップ 100MG/1G [EM]	5	2	61	81	5	154
49	イソジン液 10% 250ML	2	6	61	74	8	151
50	ゲンタシン軟膏 0.1%	8	15	51	51	23	148

(表3) 処方頻度が上位(1~50番目)の年齢別処方薬品別患者数

注射用医薬品

薬品名(注射用)	低出生体重児					計
	<37W(0-4W投与)	出生~1ヵ月	1ヵ月~1歳	2歳~11歳	12歳~17歳	
1 ドルミカム 10mg/2ml	3	35	398	980	75	1491
2 セファメジン 250MG [CEZ]	102	103	246	276	14	741
3 ヴァリンゾ 1000U/1ML	124	97	173	233	53	680
4 トランサミン 5%5ML	0	12	169	222	39	442
5 ビタミン(静注用)	0	12	140	207	29	388
6 メロン 7%20ML(16.7MEQ)	103	120	67	79	18	387
7 アドナ(AC-17) 0.5%5ML 静注用	0	3	143	202	35	383
8 ホスミンS(静注用)500MG [FOM]	4	3	110	206	28	351
9 ラシックス 20MG2ML	93	67	94	70	19	343
10 フルマリン 0.5G [FMOX]	1	2	77	235	24	339
11 リビタ	97	46	79	84	27	333
12 セファメジン 1G [CEZ]	4	30	96	161	31	322
13 デカドロン 1.65MG0.5ML	28	24	126	120	21	319
14 ガスター 20mg	16	38	98	129	34	315
15 ビタミン 500MG2ML	0	11	81	197	25	314
16 カルチコール 8.5%5ML	152	83	34	11	8	288
17 エレメンミック	97	45	64	56	23	285
18 バンソリン(静注用)250MG [CTM]	5	5	116	130	16	272
19 ベントリン(静注用)1G [PIPC]	18	28	110	95	17	268
20 アルブミン<献血> 25%20ML	25	39	77	83	17	241
21 1モル塩化カリウム1モル10ML(10MEQ) [KCL]	23	30	77	69	17	216
22 イノバン 100MG5ML	91	40	33	24	15	203
23 ネオフィリン(静脈用)2.5%10ML	81	18	63	32	3	197
24 ユェグロアリン-IH 500mg/10ml	80	19	67	29	1	196
25 プレアミンP	81	35	52	25	3	196
26 セルシン 10MG2ML	23	26	44	78	22	193
27 ベチルファン	0	10	66	84	7	167
28 セフトラジン(静注用)500MG [CMZ]	15	11	67	52	4	149
29 ケイツ-N	65	44	10	20	6	145
30 ケイツ 2MG1ML	80	39	12	5	1	137
31 ドプロレックス 100mg	69	27	21	14	2	133
32 ウロキナーゼ 6万	5	9	33	60	22	129
33 ベニコシ 2.5G/50ML	0	1	20	81	27	129
34 補正用リン酸二カルウム 0.5モル 20ML	92	18	16	1	1	128
35 ネオミノファゲンジー(強力) 20ML	0	1	37	65	23	126
36 フェバル 10% 1ML	70	42	7	4	3	126
37 アタラックス-P 25MG 1ML	0	0	23	72	29	124
38 アミカシン.硫酸(注射用)100MG[AMK]	32	30	32	19	4	117
39 ミラクリット 5万単位	43	38	12	14	6	113
40 ヴァタバックス-II 5mcg/0.25ml	0	22	43	41	2	108
41 ソルコーテフ 100MG	11	3	16	54	23	107
42 フラビタン 20MG 2ML	0	11	50	34	7	102
43 セフトラジン 注射用 500MG [CTX]	24	22	26	21	4	97
44 ミノマイシン(点滴用) 100MG [MINO]	0	2	22	56	16	96
45 モグリン静注用 1g	0	3	24	48	14	89
46 ビタミン 100MG1ML	0	1	62	22	3	88
47 プロア外静注用 0.5g [CPR]	0	0	28	50	7	85
48 ソセリン 15MG1ML	0	0	13	46	25	84
49 エスポ - 750	55	7	20	1	0	83
50 アンスピリンP	20	12	17	19	12	80

小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究

主任研究者 大西 鐘壽 香川医科大学医学部小児科講座教授

分担研究課題 2 大学附属病院と 1 総合病院における小児への処方の実態と添付文書の解析

研究要旨 2 大学附属病院と 1 総合病院の 1 年間に小児へ処方された内用・外用・注射薬の実態を調査すると共に小児に関する添付文書の記載について解析し、問題点を明らかにした

協力研究者

森田 修之・香川医科大学医学部附属病院薬剤部 薬剤部長
大西 純一・同 主任

A. 研究目的

我が国の小児領域薬物療法における問題の一つは、成人において効能・効果の承認を受けているにもかかわらず、小児への承認がなく小児科医がやむを得ず臨床使用しなければならない医薬品が存在していることである。問題の二つ目は、同じく成人では用法若くは用量の承認を受けているが小児に対する使用が制限されている医薬品の存在が多いことである。

前述の医薬品の臨床使用は厳密に言えば適応外使用ということになり、早急に改善されるべき問題であると考えます。

この医薬品の適応外使用に関して、本来ならば薬剤師は薬剤師法にのっとり調

剤上の疑義紹介を行い投与を認めるべきではないという立場をとらなければならない。しかし、慢性関節リウマチに対するメトトレキサートの使用、あるいは抗血小板薬としてのアスピリンの使用など小児領域以外においても一般的に広く適応外使用されている医薬品の使用に関して疑義紹介は行なわれていないのが現状である。

それでは小児に対しどのような医薬品が、どれほどの頻度で使用されているのであろうか。さらに、使用された医薬品のなかに小児に対し使用制限されている医薬品はどのくらいあるのだろうかといった疑問が起こる。しかし、今日まで一診療施設での使用頻度等の報告はあるが、多施設における総合的な統計調査は行われていない。

そこで今回我々は処方せんに基づき医薬品を供給する立場から、香川医科大学医学部附属病院ほか 2 病院の薬剤部の協力を得て、計 3 病院の 1 年間の処方せん

解析を行ったので報告する。

B. 研究方法

調査方法としては、最近1年間において18歳未満の患者に対し処方された医薬品について、①患者コード、②性別、③生年月日、④診療科、⑤投与開始日（内用・外用剤については投与開始日または処方日、注射剤は投与日）、⑥薬品名称、⑦用量、⑧用法の8項目を1レコードとし収集した。

調査期間が1997年10月1日から1998年9月30日とすると、1979年10月1日以降に生まれた患者を対象とし、0日～28日〔新生児期〕、29日～2歳未満〔乳児期〕、2歳～6歳未満〔幼児期〕、6歳～12歳未満〔学童期〕、12歳～15歳未満〔思春前期〕、15歳～18歳未満〔思春後期〕と年齢別に細分類し、診療科別・医薬品別の処方人数ならびに処方頻度について集計処理した。

採用薬品の多様性により、各病院から提出された医薬品名は、一度薬価基準収載医薬品コード（参考資料2中の厚生省コード）に置き換え処理を行った。

香川医科大学医学部附属病院では処方オーダーシステムを採用しているため、調剤薬に関してのレコード収集はホストコンピューターより薬剤部端末に処方データをおとし検索した。また、注射薬はオーダーリングシステムが構築されていないため、医事課レセプトを利用し、レコードを収集した。これにより、該当レコード数は調剤薬で51,946件、また注射薬では57,536件の計109,482件が選り出された。このデータをコンピューター解析した結果、処方された患者数は調剤薬

4,734人、注射薬1,967人の計6,701人に処方された医薬品は調剤薬643品目、注射薬386品目の計1,029品目となった。

協力をいただいたベッド数1176床のB総合病院では該当レコード数164,111件に、またベッド数600床のC大学附属病院では106,666件といずれも10万件をこえる膨大なデータとなっている。

C. 研究結果

内用薬・外用薬を中心とした調剤薬の処方頻度並びに注射薬の調査病院における年齢・診療科別の処方頻度および患者数を参考資料1に示す。いずれの病院においても、小児領域における薬物療法は小児科のみならず、多くの診療科にて行われていることが判明し、現在直面している問題が小児科医だけの問題でないことを示している。

参考資料2は、調剤薬について個々の医薬品の年齢別処方頻度及び患者数を示したものである。表の左欄のABCは当該医薬品の処方された病院を示し、表内において左側数値は処方頻度を、右側数値は患者数を表記している。

このなかで、添付文書の記載事項に安全性が確立されていないという理由により新生児・未熟児には投与禁忌となっているペリアクチンシロップは3病院すべてにおいて28日未満の新生児患者29名に投与されていた。また、小児に投与禁忌となっているバクシダール錠を除くニューキノロン系抗菌剤も多数の患児に使用されており、乳児等に使用禁忌となっている小児用バクシダール錠も新生児・乳児に対する使用例が認められた。

添付文書中、小児等に対し慎重投与の

記載がある医薬品は多数みられるが、ダイアップ坐剤は乳児・幼児には慎重投与の規制があるが、この医薬品も3病院において乳児・幼児に広く使用されているのが現状である。

参考資料3に注射薬の処方頻度及び患者数を示す。調剤薬データを表示した参考資料2の形式を一部変更し、成分名と添付文書における「禁忌」、「慎重投与」、「安全性は確立していない」をそれぞれ「禁」「慎」「安」とし表右欄に記載した。数字については（ ）外は処方頻度を（ ）内は患者数を示し、網かけ部分は禁忌並びに慎重投与に該当する年齢区分を示している。また、薬品名欄の*印は調査した3病院すべてにおいて使用されていることを示している。また、0.5%, 1%, 2%キシロカイン注射液のように同一添付文書に記載されている医薬品はひとつのカラムとして合算処理した。

なお、ダイズ油を成分とするイントラリポス等において「慎」の記載はあるが、未熟児においてのみ慎重投与であるため網かけの表示をしていない。今回の調査では未熟児か否かの判別は不可能であった。

また、添付文書中に「安全性は確立していない」との記載があるが、この対象は未熟児、新生児、乳児、幼児、小児のいずれかの患者と細かく記載されているもの、小児等としか記載されていないものなど医薬品により異なるが、本表においては便宜上一括し「安」と記載とした。

調剤薬と同様に、添付文書中新生児及び乳児に慎重投与となっているマスキュラックス静注用は3病院において新生児・乳児に高頻度で使用されていた。また

、アミノフィリン注射薬も繁用医薬品のひとつであるが本剤も小児には慎重投与の記載がある医薬品である。

ドルミカム注に注目すると、本剤も調査したすべての病院において多用されていることが明らかになっている。本調査ではその使用目的は明らかではないが、小児科医はこのドルミカム注を痙攣重積症に対し用いることが多々ある。しかし、ドルミカム注は小児に対し「慎重投与」の対象薬であるばかりでなく、痙攣重積症では適応外使用となる薬剤である。

さらに、添付文書に使用経験がない、あるいは使用経験が少ないという理由で小児に対する安全性は確立していないとの記載されている医薬品が多数存在するが、この記載のある医薬品についても薬物療法を行ううえで多用されているのが現状である。

D. 考察

小児薬物療法における医薬品の使用に対し、効能・効果未承認医薬品の使用あるいは使用規制のある薬剤が多数存在している。小児科医をはじめ小児に接することのある多くの診療科医はこれらの規制を承知したうえで、場合によっては自らの犠牲を覚悟で薬物療法を行っている。

小児領域の薬物療法において薬剤の選択の範囲が狭く禁忌の薬剤でも投与しなければならない状態におかれているのが現状であろう。

今回の処方実態調査の目的は使用規制のある薬剤の使用頻度を調査することであったが、使用規制のある医薬品についても実際臨床医は規制を知らずながら医薬品を投与しなければならない矛盾した現