

「説明と同意」を済ませてから、次にその結果を含めてインターネットに登録する。

## V インターネットを用いた登録の方法

### 【1500g未満全例の登録】

- 1 選定基準（選択基準および除外基準）に適合するか否かにかかわらず出生体重1500g未満の症例は、後のデータ解析に備えてすべて登録を行う。

### 【インターネットでの登録】

- 2 登録はインターネットを用いて Neonatal Research Network のホームページ上で行う。登録には各施設にあらかじめ定められたパスワードが必要である。

<http://nmcg.shiga-med.ac.jp/nrn>

- 3 選定基準に該当するものは「説明と同意」の後登録を行う。
- 4 選定基準に該当しないもの（臨床試験への参加に関する同意が得られなかった場合も含む）は別に情報提供に関する説明と同意を得た上で登録を行う。

### 【説明と同意】

- 5 「説明と同意」の項を参照のこと。

### 【在胎期間の決定方法】

- 6 登録に用いる在胎期間は以下の方法で決定する。  
各症例において、上位の方法の信頼性が低い場合、下位の方法による在胎期間を採用する。信頼性の判断は産科医あるいは新生児担当医が行う。

第一位 妊娠第8～11週前後の超音波による胎児頭臀長CRLにもとづく在胎期間

第二位 最終月経第1日から起算した在胎期間

第三位 Ballardの評価法(\*)による在胎期間

● NICUマニュアル(第2版) 平成5年 pp38-39, 金原出版。

### 【症例の振り分け, 症例番号】

- 7 インターネット上で症例登録が行われると、選定基準に該当する症例は直ちにドキサプラム投与群か対象群かに割付が行われ、インターネット上で登録者に通知される。あらかじめ各施設に配布されている群ラベルを患者カルテの背表紙に貼付し、以後それ以外の治療をその被験者に行ってはならない。
- 8 選定基準に該当する症例の振り分けは最小化法により、以下の層別化因子を用いて行われる。振り分けに必要な乱数はコンピュータが発生する。以上の振り分け操作はあらかじめ定められた計算法に基づいてコンピュータが自動的に行う。

層別化因子

- a. 施設
  - b. 1分後アプガースコア (0-3), (4-10)
  - c. 在胎期間 (22w, 23w), (24w, 25w, 26w) (27週以上)
  - d. 性別
  - e. 出生場所(院内, 院外)
- 9 選定基準に該当しない症例はインターネット上でその旨通知され、その後は本試験からの治療上の指示・制限は受けない。
  - 10 以上の症例登録の記録は各施設のFAXならびに電子メールを用いて登録した施設の担当者にその都度自動的に送付されるとともに Neonatal Research Network のホームページ上で自施設のデータのみ随時閲覧することができる。投与群か否かは表示されない。
  - 11 ドキサプラムの薬物動態学的研究の被験者は、症例の振り分けで無作為に割り付けられたドキサプラム投与群のうち、主治医および被験者の家族から薬物動態学的研究への参加の同意が得られたものを対象とする。被験者の登録はインターネット上で行う。

### 【中止症例の登録】

- 12 ドキサプラム投与の振り分けを受けた症例に「試験の中止」の項で述べる投与中止基準が生じた場合、

これを中止症例としてその時点でNeonatal Research Networkのホームページ上で登録を行う。

ドキサプラムの投与終了後に投与中止基準が生じた場合にもこの登録は可能である。上記ホームページ上の自施設の登録症例一覧画面でもこの情報は表示される。

- 13 中止症例であって、中止以後の診療が本試験の制約を受けなくなって以後も、所定の検査、症例調査表の作成、フォローアップなど、すべて本試験の研究対象として継続する。「中止とは本試験のドキサプラムを投与することを中止するのみであり、本試験の調査対象としては継続される」。

## VI 塩酸ドキサプラムの投与

### 症例調査用紙（1） ドキサプラムの投与記録

以上の選定基準（選択基準および除外基準）に適合する極低出生体重児にはまず無呼吸発作に対する一般療法を行う。これで軽減しない場合には、キサンチン製剤を通常の投与量で使用し、これでも十分な効果が得られないもの（できればテオフィリンの血中濃度を測定し、7～15µg/mlに達しても無効なもの）で、インターネット上でドキサプラム投与群に振り分けられたものに対しては以下の要領で投与する。

#### 1 投与方法

##### (1) 投与薬剤

ドプラム注射液<sup>®</sup>：キッセイ薬品工業KK（1バイアル中 日局塩酸ドキサプラム400mg含有）

##### (2) 投与方法

下記の未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム（ドプラム<sup>®</sup>）の投与指針に従って静脈内に持続的に点滴投与する（詳細は未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラムの投与指針：日本未熟児新生児学会雑誌10；105～109，1998を参照のこと）。

#### 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム（ドプラム<sup>®</sup>）の投与指針

低出生体重児に投与する場合には以下のことに留意し、治療の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ慎重に投与すること。

##### 1. 適応

種々の治療（一般療法、キサンチン製剤による薬物療法、CPAP療法など）に抵抗性の未熟児無呼吸発作

##### 2. 投与方法

生理的食塩水、ブドウ糖液などで希釈して静脈内に持続的に点滴投与する。0.2mg/kg/hrの速度から開始し、効果が十分でない場合には徐々に増量する。投与量は1.0mg/kg/hrを越えないこと。

##### 3. 使用上の注意

有害反応、特に嘔気、嘔吐、腹部膨満、消化管出血などの消化器症状、振戦、痙攣などの易刺激性が現れた場合には速やかに減量あるいは中止など適切な処置を行なうこと。生後1週未満および乏尿期には極低用量で用いること。

なお、現在のところドキサプラムは新生児・未熟児には禁忌とされているので投与にあたっては保護者からのinformed consentを得ること。

#### 2. ドキサプラム投与の中止（＝投与途中で中断する場合）

##### 症例調査用紙（1） 投与の中止

##### 投与中止基準

ドキサプラム投与との因果関係の有無に関わらず、下記項目該当時に中止する

- 1) 明らかな二次性無呼吸発作の原因となる合併症が出現した場合
- 2) 高炭酸ガス血症、低酸素血症、重症な無呼吸発作が頻発するなどして呼吸管理をせざるを得なく

なった場合

- 3) 重大な有害事象（壊死性腸炎，消化管穿孔，高血圧，痙攣など）が出現した場合
  - 4) 保護者からの申し出に基づく試験の中止（中断）
  - 5) その他全身状態の変化にともない，試験の継続が困難と主治医が判断した時
- 対応

- 1) ドキサプラム投与群か対照群かを確認する。
- 2) ドキサプラム投与群であれば，出現症状がドキサプラムの作用である可能性も念頭におき，適切な治療法を選択する。
- 3) 対照群であれば，出現症状はドキサプラムの作用とは無関係であるので，キサプラム投与も含めて，適切な治療法を選択する。
- 4) 家族にドキサプラムの投与を中止したことを説明する。
- 5) 中止症例であって，中止以後の診療が本試験の制約を受けなくなつて以後も，所定の検査，症例調査表の作成，フォローアップなど，すべて本試験の研究対象として継続する。「中止とは本試験の試験薬を投与することを中止するのみであり，本試験の調査対象としては継続される」。

## VII 調査項目と症例記録

- 1 症例調査用紙（1）において，母親のデータ，新生児のデータ，有害事象，中止など，必要事項を調査して記録する。
- 2 症例調査用紙（2）の指定する記入・検査のタイミングで，呼吸条件，血圧，血液一般，血液生化学，尿量，尿定性検査について記録，検査する。

### 3 ドキサプラムの効果判定

無呼吸発作に対するドキサプラムの効果判定にはEyalらの基準（Pediatrics 75：709, 1985）に準じて行い，投与開始前8時間と，下記のPrimary endpointに示した投与開始後の一定時間内に起こったapneaの頻度を観察し，full response（apneaの完全な消失），partial response（apneaの50%以上の減少），failure（apneaの50%以下の減少）に分類し判定し，症例調査用紙（1）に記入する。

- 4 ドキサプラムの薬物動態学的研究については以下の方法で検体を採取し，解析する。

#### (1) 検体の採取

持続点滴開始48時間以降で，無呼吸発作がほぼ消失した時点で1回と，投与中止後2時間，4時間，6時間に採血する。（採血量は各0.1mlで，血清0.05mlを分離し，血中濃度の測定まで-20℃以下で冷凍保存する）

#### (2) 血中濃度の測定と薬物動態の解析

ドキサプラムの血中濃度はガス液体クロマトグラフィー法により測定する。まず，投与開始48時間以降の定常状態での血中濃度 $C_{ss}$  (mg/l) と，ドキサプラムの投与速度 $k_i$  (mg/kg/hr) からクリアランス $Cl$  (L/kg/hr) を $Cl=k_i/C_{ss}$  で求め，さらに投与中止後の3点の血中濃度からドキサプラムの排泄速度定数 $K$  (1/hr) を計算し，見かけの分布容積 $V_d$ を $V_d=Cl/K$ の式に当てはめ計算する。

これにより，初回負荷量=希望する血中濃度×見かけの分布容積，維持投与量=希望する血中濃度×クリアランスが求められる。

この薬物動態の解析を，在胎32週未満で，日齢7未満と以降の群，在胎32週以降で，日齢7未満と以降の群の4群に分けて行う。

## 5 有害事象，副作用について

- 1) 有害事象を認めた場合は症例調査用紙（1）の該当欄に記入する。
- 2) 診療中に担当医師が重大な副作用と判断する事象を認めたときは，速やかに同科の試験責任者に報告し，その指示にもとづき速やかに本試験責任者またはコーディネータに，電話，e-mail，faxなどの方法で通報すること。

## VIII Endpoint

### Primary endpoint

ドキサプラム投与群において

- 1) 投与後16～24, 40～48, 64～72, 88～96および160～168時間における無呼吸発作の減少
- 2) 試験参加時に人工換気を行っていなかったものでは施行頻度の低下
- 3) 試験参加時にすでに人工換気中のものでは人工換気期間の低下
- 4) 慢性肺疾患, 脳室周囲白質軟化症, 壊死性腸炎, 未熟児網膜症, 頭蓋内出血その他合併症の頻度が不変または軽減

### Secondary endpoint

- 1) 1歳半で発達障害が不変または軽減
  - 2) 3歳で発達障害が不変または軽減
  - 3) 3歳で視力障害が不変または軽減
- 期待するその他の効果
- 死亡率の低下 (0-27日齢新生児死亡)
  - 動脈管開存症外科的閉鎖の回避

## IX 研究期間

1. 試験の開始 平成12年4月
2. 試験の期間 平成13年3月までの12ヵ月間  
目標症例数 200例

必要症例数の予測はドキサプラムの効果が確立されていないとして両側検定を用いて計算する。

投与群, 対照群の症例数を同数にするとして, 必要症例数を計算すると, それぞれの群に必要な症例数は, 有意水準が $P=0.05$ の場合が19例, また $P=0.01$ では32例となる。

なお, 上記の計算は, endpointをfull response, あるいはfull+partial responseとした場合, いずれもほぼ両群の比は, 約25:75 (あるいは75:25) であるので, 両者の百分率を75%, 25%として百分率の差を50%として計算した。

投与群と対照群において, それぞれ32例の症例を割り当てれば $P=0.01$ で両群に有意な差が得られる。この時の必要症例数は $32 \times 4$ 群 = 128例となるが, 対象として不適当なもの, 中止, 脱落など見込んで必要症例数を $50 \times 4$ 群 = 200例とした。本研究のprimary endpointはこの数で達成できる見込みである。

### 3. 試験期間の変更

次の場合には研究班会議, 研究諮問委員会による決定の後, 試験期間を変更することがある。

- ① 予定した試験期間内に目標症例数が達成できない場合, 試験期間を延長して研究を継続することがある。
- ② 予定した試験期間内のいずれかの時期にprimary endpointが達成された場合, 目標症例数に達せず試験を終了することがある。
- ③ 本試験に起因する重要な事故・副作用など, 試験が有害であるとの認識, あるいは本試験のprimary endpointのいずれについてもその証明が不可能であるとの事実の認識に基づき, 試験を中止して終了することがある。

### 4. フォロアアップ 在胎期間訂正年齢で1歳6ヵ月, 3歳

フォロアアップの方法 ハイリスク児フォロアアップ研究会方式で行う。

フォロアアップ終了予定 平成16年12月

フォロアアップ方法の詳細については別に定める。

## X 実施施設の承認, 倫理面への配慮

1. 研究計画は主任研究者, 分担研究者によって構成される研究諮問委員会による承認を受けること。
2. 本研究の各施設における実施については, 施設の定める臨床研究承認手続きを遵守しつつ, 施設とし

ての承認が得られた場合にのみ実施する。研究計画は参加施設の然るべき委員会（IRB等）において承認を受けること。必要に応じて委託契約など、所定の手続きを行う。

3. 文書による患者保護者への説明と同意の実施。

説明書，同意書は研究班として別に定める。個々の実施施設は研究班の説明書，同意書に変更を加えることができる。

## XI 研究組織

1) 本研究は下記の委員で構成する研究諮問委員会によって試験計画，試験の開始，試験の延長・中止・早期終了など，重要な決定についての承認を得なければならない。

2) 研究班会議は試験実施施設の新生児部門を代表して参加する共同研究者と，分担研究者の委嘱する専門委員によって構成する。

分担研究者は研究班会議を主宰する。

研究班を Neonatal Research Network と称する。

3) 本試験は研究班会議の承認を得て実施する。

研究班会議の決定は多数決により，分担研究者の承認を得て有効となる。

4) 試験参加施設の共同研究者は，自主的に研究計画の実施または不実施を決定する。

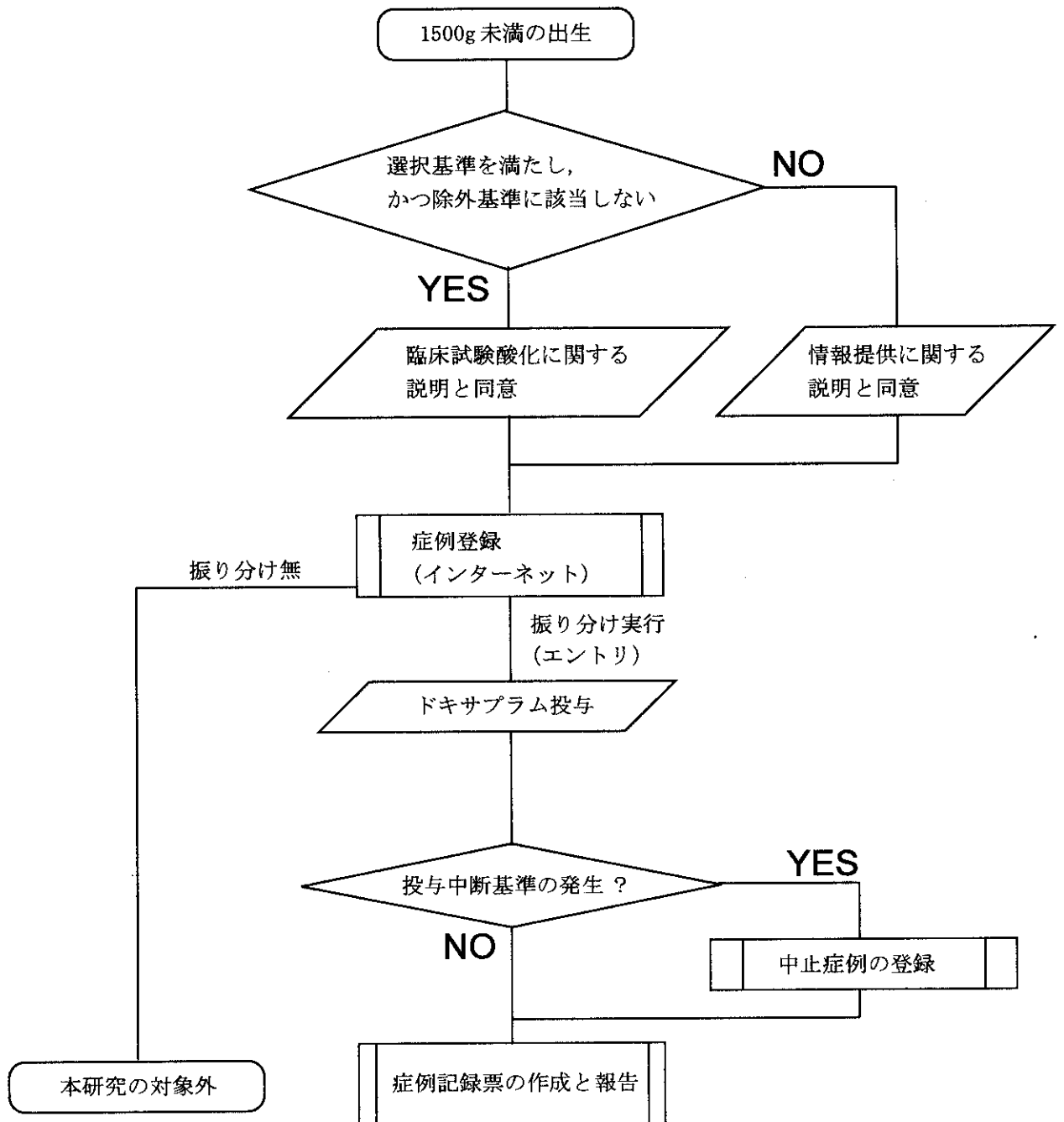
5) 本研究を実施するにあたり，厚生科学研究費受託者である分担研究者は本臨床試験に関する治験保険に加入する。

本研究の責任者は厚生科学研究費を受託した分担研究者である。分担研究者は研究計画を作成する。作成にあたって，分担研究者は本研究に参加の意志をもち参加条件を満たす新生児集中治療医療機関の共同研究者で構成する研究班会議で検討し合意を得る。分担研究者は研究諮問委員会で研究計画の承認を得る。研究は合意した医療機関で実施する。本研究の企画・運営は民主的に行い，研究貢献度に応じた発表 authorship を認め，また個々の医療機関の自院データ発表は自由である。個人情報以外は公開を原則とする。臨床医学の進歩に貢献する姿勢を堅持しつつ，対象患者の利益擁護を最大原則として行う。

## 主要文献

1. Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews, [updated 02 December 1997]. Available in The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration; Issue 1. Oxford: Update Software; 1999. Updated quarterly.
2. Eyal F, Aplan G, Sagi E, et al. Aminophylline versus doxapram in idiopathic apnea of prematurity : A double-blind controlled study. *Pediatr* 75 : 709-713,1985.
3. Kumita H, Mizuno S, Shinohara M, Ichikawa T, Yamazaki T. Low-dose doxapram therapy in premature infants and its csf and serum concentrations. *Acta Paediatr Scand* 80 : 786-791,1991.
4. 大西鐘壽他. 日本小児科学会薬事委員会新生児委員会: 小児薬物療法の実態調査結果. 日本小児臨床薬理学会雑誌 9 : 95-99, 1996.
5. 小川雄之介他. 日本小児科学会新生児委員会: 新生児未承認薬使用調査結果. 日本小児臨床薬理学会雑誌 9 : 95-99, 1996.
6. 山崎俊夫, 小泉武宣, 宮本聡美, 梶原真人, 板橋家頭夫, 藤村正哲. 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラムの投与指針. 日本未熟児新生児学会雑誌 10 : 105-109, 1998.

## 症例登録の流れ



### 1. 脳室内出血 (intraventricular hemorrhage, IVH)

- IVHのない症例では、冠状断はモンロー孔を通る断面および脈絡叢膨大部を通る断面、矢状断では左右側脳室の位置と平行な断面で撮像する。
- IVHを認める症例では、冠状断および矢状断において出血の程度を最も描出できる断面を撮像する。
- 撮影後すぐ写真に氏名イニシャル、症例番号、左右を記載すること。
- IVHの重症度分類は、Papile分類（下記）を用いる。

### 脳室内出血 (intraventricular hemorrhage, IVH)

I 度	脳室周囲 germinal matrix 領域の出血,
II 度	脳室拡大を伴わない側脳室内の血液,
III 度	「生後数日以内に進行する脳室拡大」を伴う側脳室内の血液,
IV 度	すべての脳実質出血

(注1) 脳実質出血であって germinal matrix に出血の起源を認めない場合も本試験では脳室内出血IV度として分類する。

(注2) 稀であるが、脈絡叢出血 (choroid plexus hemorrhage, CPH) の認められた場合、本試験では脈絡叢に局限した出血をIVH I度、脳室内に血液が認められればII度、血液による急速な脳室拡大を認めればIII度と分類する。

## 2. 脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia, PVL)

脳室内出血の超音波検査時に同時に評価する。PVLの診断基準は平成9年度厚生省研究班のものを用いる(下記)。脳室周囲白質のエコー輝度は脈絡叢の輝度と比較する。エコー本体のコントラストを落とすことで輝度を比較する。画像写真は、PVE II度以上またはcPVLの症例ではそのPVEまたはcystが最も評価できる断面を残す。

脳室周囲白質軟化症の診断基準 (平成9年度厚生省研究班)

超音波学的診断

### 1) 脳室周囲高エコー域 (periventricular echo densities : PVE)

#### 脳室周囲高エコー域 (periventricular echo densities : PVE)

PVE I 度	: 脳室周囲の高エコー域が脈絡叢よりも輝度の低いもの。
PVE II 度	: 側脳室三角部白質に局限して脈絡叢と同等のエコー輝度を認めるもの
PVE III 度	: 同部位に脈絡叢よりも強いエコー輝度を認めるか、脈絡叢と同等のエコー輝度であるが三角部白質を越えて広がりを持つもの。

PVE III度では、後に cystic PVL に発展することが多いが、発展しない場合でも病理学的に PVL である場合がある。また、持続性 PVL II 度も病理学的あるいは放射線学的に PVL であることがあり、これらの PVE では PVL に準ずるという意識で follow する。

### 2) cystic PVL (cPVL)

頭部エコー検査で、脳室周囲の白質を主体に、径3mm以上の嚢胞を示すもの。多くの例で多発性に嚢胞を認める。なし(-)、あり(+)で記載する。

#### cPVLの部位別表記

A	側脳室前角周囲白質
P	側脳室体部周囲白質
O	側脳室三角部周囲白質
両側性 cPVL	両側に嚢胞が認められる例
片側性 cPVL	片側に嚢胞が認められる例

## 「抗生物質開発と新生児」

研究協力者 吉永陽一郎 (聖マリア病院母子総合医療センター新生児科)

## I 新生児感染症の危険因子

新生児センターの入院児は、感染症に対してハイリスクである。児の未熟性から液性免疫、好中球機能やマクロファージ機能など免疫機能が十分で無いこと。分娩という大イベントの後であるだけに、それに伴い皮膚などに様々な損傷を受け、母体産道の常在菌に触れること。幼弱な児ほどセンター内で気管内挿管や血管内留置カテーテルをはじめ、胸腔ドレナージ、経静脈栄養など侵襲的な治療手技を施される可能性があること。自分の常在細菌叢が確立する前にセンター内の菌叢に影響を受け、また早期からの抗生物質投与により常在細菌叢の様子が変化することなどが、感染症罹患の危険因子と考えられている。

## II 新生児敗血症

## 1. 出生体重と発症生日

聖マリア病院母子総合医療センター新生児科では10年間で162例が敗血症と診断されており<sup>1)</sup>、入院総数9647人に対する全敗血症症例の割合は1.68%で、体重別では1000グラム未満児で8.48%、1000グラム以上1500グラム未満児で2.55%などと、入院総数に対する割合は、低体重の群ほど発症率が高い。より低体重の児が救命されるに伴い、しだいに在院日数は長くなっており、生後8ヶ月を超えようという児の敗血症も新生児センターで経験する。

## 2. 敗血症起炎菌

起炎菌別の発症日齢は、緑膿菌は低体重群、すなわち高率に人工呼吸管理が必要だった者に多く、大腸菌は比較的出生体重が大きな子に見られている。黄色ブドウ球菌はどの体重群でも見られた。以前から言われる様に、早期にはGBSや大腸菌というふうに限られたものではなく、日齢の浅いものでも黄色ブドウ球菌や緑膿菌の敗血症も経験する。血液培養、又は死後剖検時の培養から分離され、原因菌と考えられたものを図に示す。混合感染も含まれているが、全169株中グラム陽性菌(47%)では黄色ブドウ球菌53株が最も多く、B群溶連菌10株、肺炎球菌4株、その他(腸球菌3、CNS2など)であった。グラム陰性菌(37%)では緑膿菌40株が多くを占め、大腸菌11株であった。黄色ブドウ球菌と緑膿菌で全体の55%を占めている。

## 3. 出生体重別予後

予後は、1000グラム未満で早期に発症した敗血症では救命が困難であった。また日齢50以降で発症するような敗血症も救命が難しく、基礎疾患の重篤さを示している。全体として低体重群ほど予後が悪い。また起炎菌別の予後では、緑膿菌によるものは、出生体重が小さいものが多く含まれることもあって、悪かった。

## 4. 敗血症症状と診断

低出生体重児、成熟児別に敗血症発症時のナース記載から、当時気付かれていた所見を示す。腹部膨満(腹満ポツェリ、腹部パンパン)を気付かれていた症例が多い。浮腫、色の悪さ(色どっきり、すごい色)、過敏症状(ピリピリなど)という所見は低出生体重児で比較的多く認められている。38℃以上の発熱、36℃未満の低体温は新生児重症感染症の診断には役に立たない。人工呼吸管理をしていなかった症例のうち、無呼吸等の呼吸状態の増悪症状を認めた児は、低出生体重児54.5%、成熟児12.5%であった。

## III 新生児敗血症推定時の予測的抗生物質療法

「血液検査等ではっきりと炎症反応はあがっていないが、あなたが敗血症を心配し抗生物質を使いたくなる所見はどのようなものですか」：コンピュータ通信上の新生児医療専門会議室であるNICU参加者に、メール



によるアンケートを行った。もとより我が国の新生児センタースタッフの全体像を代表してはおらず、回答数もわずかであり、統計的には何の意味もないが、新生児科医が様々な所見をとらえて敗血症を診断し、時期を失すると不幸な転帰をとることもあることから、時にはその微細な所見から予測的に抗菌剤を選択、投与している様子が示されている。これらの所見から予測的に重症感染症を診断し、抗生物質を選択し投与する。抗菌剤の選択は古くから広域ペニシリン剤とアミノグリコシドの併用が用いられてきた。様々な教科書や論文で選択薬剤が記載されているが、古くからの組み合わせを推奨しているものや、表のように広域セフェム剤の代用案を記したものもある。近年我が国では広域セフェム剤から開始する施設は増えているようである。新生児敗血症の1/4に髄膜炎が合併することや、薬剤に目立った副作用が短期的には認められないことからの傾向だと思われるが、長期的にはセンター内の耐性菌増加という重大な副作用を心配する声も多い。診断が微妙で不確実であること、しかし時期を失せず抗菌剤を投与する必要があること、また時代により施設により起炎菌の様子や耐性菌の割合が異なること、様々な薬剤が全国で用いられており、絶対といった選択基準や投与方法が無いことなどから、新生児での抗菌剤使用は、より豊富な体内動態の情報が望まれ、正確で適切な使用法の確立が必要である。

#### IV 新生児の抗菌薬体内動態の特殊性

新生児の抗生物質の体内動態の例を示す。年齢層別に半減期が異なることがわかる（年齢層別血中濃度 CEZ・TOB）。小児や成人の一日投与量をそのまま当てはめるには無理がある。また日齢が同じでも、成熟児と低出生体重児では体内動態の成熟のあり方が異なる。（CAZ日齢別血中濃度）新生児の抗菌剤体内動態の特殊性は、我が国では母子化学療法研究会（藤井良知会長）が中心となって、独自の有効性判定基準を設定し、それにのっとり新しい抗菌薬の開発治験、適応に尽力してきたものが発表されている。しかしながら、18薬剤で新生児未熟児の体内動態が測定され、用法用量の推奨案が提案されているにもかかわらず、添付文書には6つの薬剤で新生児用量が記載されているのみで、7薬剤では安全性が確立していないと記載されているのが現状である。新生児の薬物体内動態は、細胞外液の割合が多く、分布容積が大きいいためピーク値が低い。腎機能が未熟で、腎臓より未変化で排泄される薬剤の排泄が遅延する。肝の酵素系が未熟で、薬剤の代謝・排泄が遅延する。抗菌薬の蛋白結合率が低く、また血液蛋白量も低いなどの理由から薬剤の吸収、分布、代謝、排泄は常に変化しており、成人、小児とは違うと説明されている。新生児の中でも日齢、出生体重、個体差などにより同様ではなく、成人や小児の体内動態の検討結果をそのまま当てはめることが出来ないことは明らかである。新生児領域独自の臨床治療研究や、体内動態の測定は必須である。特に未熟性の強い低出生体重児の体内動態は、今後の重要な課題であろう。

#### V 新生児抗菌薬開発の問題点

新生児における抗生物質開発の主な問題点を示す。新生児領域で使われる薬剤は使用される絶対量が少ないこと、また調査研究に伴うインフォームドコンセントのとりにくさや対象の幼弱性から開発メーカーにとってリスクが大きいことなど、収益性のバランスがとれにくく、各薬剤メーカーの協力を得られにくい。今後開発される薬剤はもちろん、今までに発売された薬剤も、新生児への使用の可否や適切な使用法の検討の実施を実現できるように提案・指導していくことが必要だと思われる。生後まもなく母親の元から離され、家族みんなが児の全身状態を気遣っている状況の中で、承認を得ていない薬剤の使用同意を文書でとるのは、少なからず抵抗感をぬぐえない。また日常臨床で必須の血液検査でさえ採血量を最低にしたい時に、薬剤の血中濃度調査に血液を供することは困難である場合も多く、この傾向はより低体重の児で強い。センター勤務のスタッフには、自施設の入院児での臨床試験へ負のイメージを持つものもあり、総意を得にくいこともある。このような困難な状況の中では、新生児領域で薬剤の使用承認を得ることが必要であるという意義は認めても、特に現在使えなれた薬剤の場合は、あらためて自施設で調査協力を行う同意を得ることは難しいかもしれない。またこれまでは新生児でも十分な吸収が期待できる注射剤での検討は行われてきたが、今後は内服、貼布、吸入、坐剤など、他の剤形の検討も必要かもしれない。パソコン通信上のアンケートでは、新生児領域で使われている薬剤が、多くは医師の自由裁量で選択され、医師の責任上で用いられている状況に対し、以下のような意見が寄せられた。

- 努めて血中濃度を測定しているが、時折血中濃度の高くなってしまいうケースがあり、困惑している。体重、在胎週数、生後日数、腎機能などを元にプロトコールを決めているが、もう少し細かい設定が必要かも知れない。
  - 薬剤の添付文書には一通り目を通して投与量や副作用の確認をするのが本筋だとは思いますが、そもそもが成人向きに書かれているため、特に低出生体重児へ投与する場合など、新生児向けの雑誌の特集号やマニュアルに書いてある量をあたふたと参考にせざるを得ない。新生児だからこそ生じうる副作用もあると思うのだが。抗生剤に限らず、様々な薬が新生児疾患を適応疾患に含めていないため、保険病名を考えるのに苦労し、こんなことでレセプト開示・カルテ開示ができる時代が来るのだろうかと考えてしまう。
  - 新生児部門では必要な薬であるにも関わらず、製薬会社は承認努力をしない責任は大きい。使用に関する最終責任を医師に押しつけるのは、医療に責任を持つ製薬会社の姿勢とは言えない。しかし新生児を扱う医師も、これまであまりこの問題を取り上げたことがなかった点においては責任が重い。
  - 大変不具合であるが、現時点では治療優先で行うしかない現状
  - もし抗生物質の副作用が出現した場合に、救済の対象にならないような状況は打開する必要がある。
  - 極めていい気なものだと思っている。
- また、センターでの臨床治療研究に関しては、
- 現在の治験では無理なので、やむを得ない。
  - あまり体重の小さい患者さんから採血する場合は、最少の検体量で調べられるような測定上の配慮も必要。
  - 新生児では症例を集めたり、定期的採血は困難なために標準投与量を決定する目的の治験は難しいためにやむを得ない。
  - できるだけ、文献上で新生児に対する安全性が確認されているものを使用するようにしている。現在、すでに新生児にもよく使用されている薬剤を、適応承認のためにコントロールスタディまでやる必要があるかとなると疑問である。と必要性は認めているものの、研究そのものの困難性を述べる意見も寄せられた。

## VI 今後の新生児抗菌薬の開発

新生児の重症感染症は、出生体重や日齢に合わせた生後早期からの抗生物質の適当な使用法が求められる。新生児医療の現場では、抗菌剤使用に関しより正確できめの細かいマニュアルが求められている。幼弱な児ほど致命率が高いが、幼弱なグループほど体内動態等の検討が難しいというジレンマがある。どうしても必要な薬剤が、医師の自由裁量で自己の責任において使われている状況は様々な問題を含んでおり、今後大きい規模での統一調査が求められている。少ない施設で多数の症例の研究を行うことは難しく、今後はまずはきちんと治療研究が行われる施設や、管理が出来る医師を中心に全国規模の研究ネットワークが整備されることが必要である。各施設での研究方法の統一、検体回収、結果集積が円滑に行われるための方法の検討なども急がれる。そのためには数施設のプロジェクトではなく、学会単位で全開発メーカーを相手に相談していく必要があるだろう。また海外で行われた研究を再確認し、それを我が国の状況に合わせた形で認めていくことも必要となってくるであろう。

## 「新生児・低出生体重児感染症の臨床試験実施に関する臨床的検討」

—新生児に対する抗生物質（MRSA に対する Teicoplanin タゴシッド）の臨床試験計画作成に  
当たって—

研究協力者 藤村正哲（大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科）

## ○ 試験の意義は？

有効性については既に成人，小児，新生児で確立（本邦，海外文献）していると判断されるならば，今回有効性試験を主な目的とする必要性は大きくない。

むしろ新生児の多様な病態における薬物動態を調査検討することによって，臨床例において遭遇する多様性に対応できる用量・用法を提示することができれば，最も独創的な試験研究となる。

## ○ 対象疾患，対象児

NICUにおけるMRSA感染症罹病率および実数は，出生体重が小さいほど多い。つまり新生児と同時に低出生体重児でも適応をとる必要性が大きい。また治験にあたっては対象が得られやすい。

「超低出生体重児での研究が必要な理由」

- 1) 感染者実数，感染率，罹病率，敗血症率，死亡率など，いずれもおそらく超低出生体重児が最も多い/大きい。
- 2) 超低出生体重児の死亡全体に敗血症の占める割合が大きい(大阪府:超低出生体重児死亡213例の17.8%で，脳室内出血と並んで死亡の最多原因である。そのうちMRSAは大きな割合を占めていると想定される)。
- 3) 気管内挿管中の気道MRSA感染により気道狭窄が生じ，児の成長後の予後とQOLに重大な影響を残す。

## ○ 新生児の全身感染症

症状

- 1) 一般症状 無欲顔貌，哺乳力低下，残乳の増加，低体温，四肢冷感
- 2) 活動性 泣き声微弱，自発運動減少
- 3) 皮膚症状 蒼白，貧血，黄疸，チアノーゼ，浮腫，発疹，硬皮症
- 4) 消化器症状 嘔吐，下痢，腹部膨満
- 5) 呼吸循環症状 無呼吸，頻脈，徐脈
- 6) 神経症状 傾眠，不穏，振戦，筋緊張低下
- 7) 検査値異常 低血糖，高血糖，アシドーシス，電解質異常

## ○ 臨床効果判定（案）

- 1) 「小児基準」が参考となる

奏効例でも，回復日数は出生体重が小さい程遅れる。

- 2) 敗血症の主要症状

意識レベルの改善 (S1-S5)

皮膚循環の改善

腸管運動の改善

尿量の改善

換気不全の改善，人工換気療法の中止

- 3) 臨床検査所見

APRスコアの改善

血小板数の改善

凝固検査所見の改善

DICの改善

GOT, LDHの改善  
 直接ビリルビン血症の改善  
 間接ビリルビン血症の改善

- 4) 臨床モニター所見  
 体温異常（低体温，発熱）の改善  
 低血圧の改善  
 酸素飽和度の改善

○ 用量・用法

薬物動態を規定する児側の要因として：

- 1) 早期新生児期の極低出生体重児の特殊性

正常児	体重減少＋脱水傾向
＋医療サイドの処置	水分制限
＋感染症で	乏尿＋浮腫

⇒いずれもクレアチニン増加要因

しかし薬物排泄は正常児ではむしろ多く，感染症児では低下するのでは？

- 2) 薬物代謝・排泄の低下要因

1. 重度 ショック，乏尿，浮腫，意識障害
2. 中等度 乏尿

○ 有害事象

既に文献もあり，今回予定される少数試験ではそれ以上の有害事象の洗い出しを企図することはできない。

一方，冒頭に述べたような超低出生体重児を対象とする場合，少数例であっても有害事象についての検討は既存文献に拘束されことなく検討することが必要で，有意義である。

- 臨床使用状態でのTDMに役立つデータの蓄積が必要。尿，微量血液などをサンプルとする等，臨床使用例でのTDMのための基礎データが得られるような試験の設計が有用。

低出生体重児敗血症スコア（案）

各観察項目のスコア（1，2，3）は，発症前との相対比較で判定

観察項目		スコア			
		3	2	1	
主要 症状	1	意識レベル	意識障害あり	意識やや低下 又は易刺激性	意識障害なし
	2	皮膚循環障害	＋	±	なし
	3	腸管運動低下	＋	±	なし
	4	乏尿	＋	±	なし
	5	換気不全	＋	±	なし
臨床 検査 所見	6	APRスコア	＋	±	なし
	7	血小板減少	＋	±	なし
	8	凝固検査異常	＋	±	なし
	9	DIC所見	＋	±	なし
	10	GOT, LDH上昇	＋	±	なし
	11	直接ビリルビン	＋	±	なし
	12	間接ビリルビン	＋	±	なし
ター 臨床 所見 モニ	13	体温異常（低体温，発熱）	＋	±	なし
	14	低血圧	＋	±	なし
	15	酸素飽和度低下	＋	±	なし

○重症度判定基準（案）

	軽症	中等症	重症
角結膜炎	角結膜炎, 眼脂	眼球腫脹	眼球炎
上気道, 気管	APR スコア増加	呼吸障害耳下腺炎	呼吸不全+換気補助 耳下腺膿瘍
肺炎	APR スコア増加	呼吸障害	呼吸不全+換気補助
膿胸		胸水+菌陽性	DIC 膿胸
尿路感染症	菌陽性白血球増加	APR スコア増加	DIC 乏尿 ショック
皮膚軟部組織感染症	発疹, 水泡, 膿疹のみ	腫脹・発赤, 皮下浮腫	DIC 皮下膿瘍 皮膚壊死
臍炎	発疹, 水泡, 膿疹のみ	腫脹・発赤, 皮下浮腫	DIC 皮下膿瘍 皮膚壊死
腸管感染症		膿粘血便	DIC 腸管壊死
敗血症		血液培養陽性 APR スコア増加循環不全なし	DIC 末梢循環不全 乏尿 ショック
髄膜炎		髄液培養陽性 APR スコア増加 循環不全なし	DIC 痙攣 異常眼球運動 末梢循環不全 乏尿 ショック
骨髓炎	APR スコア増加	発赤, 疼痛	DIC 腫脹 骨破壊像 (X線)
関節炎	APR スコア増加	発赤, 疼痛	DIC 腫脹, 可動性障害 骨髓炎
輸血路静脈炎	APR スコア増加	発赤, 疼痛	DIC 腫脹・発赤 皮下浮腫

## 新生児の臨床薬理学的研究の進め方

研究協力者 中村秀文 (久留米大学小児科)

臨床薬理学的研究の順序は以下のとおりである

1. エビデンスの収集・評価
2. 欠けているデータの検討
3. 仮説・研究目標を立てる
4. プロトコール作成
5. プロトコールの評価
6. 臨床試験の実行
7. データの評価
8. 結論の導き出し

以下にこの順番にしたがって解説する

### エビデンスの収集

薬の薬理学的データ，薬物動態に関する一般的情報  
成人・小児でのデータをできるかぎり参考にする。  
新生児現場データもできる限り集める

### エビデンスの評価

質の評価が重要

**CRITICAL READING**の意義

信頼できるデータのみを使用する

投与量，投与方法，投与回数の評価

新生児における有効性・安全性の評価

もしあれば，既存薬物との比較

有効性・安全性について優るか

### 欠けているデータの検討

投与量，有効性，安全性，対象年齢など

臨床試験の課題を明確にすることが重要

### プロトコールの作成

投与量，投与方法，投与回数の決定

新生児のデータがあれば参考に，多くの場合は成人・小児のデータから換算する

投与量：体重当たり，体表面積あたり

投与方法：多くの場合，成人・小児と同じ

投与回数，loading dose：PK/PD を評価して

### 新生児特有の疾患の場合

既存のデータがないこともある

有効性がリスクを大きく上回る場合，他に有効な治療薬がない場合などは新生児で試験

動物でのデータ，薬物の特性を考慮して投与量，投与方法，投与回数を決定

**Double-blind controlled study**をする必要があることもある

良いプロトコールが出来た段階で半ば成功

- 目標をはっきり定める
- ネガティブデータにも臨床的意義がある試験が理想的
- 統計方法・評価方法もあらかじめ決めておく
- 有意差を出すのに必要な症例数をあらかじめ評価しておく
- どのようなデザインにするか
  - 薬物動態, 安全性, 有効性, プラセボ, 二重盲験, prospective vs retrospective
  - 十分な時間をかけ, 専門家の意見を集約する
- プロトコルの作成: 薬物動態試験
  - 同一症例で経時的に採血する方法
    - 最初の数例では採血点を多くとり, その後の試験のための採血時間を決定する
    - その後は最低限の採血回数
  - 複数回採血が難しい場合
    - ポピュレーションファーマコキネティクスを用いる
    - 採血量の問題がある場合, 微量測定法の開発も必要となる
    - 初回投与 vs 定常状態 (最低半減期の5倍時間が経過してから)
- プロトコルの作成: 安全性, 有効性の評価
  - 可能な限り前もって推測・評価
    - 薬の科学的性質・動物のデータなどから推測
    - 成人小児からの推測
    - 新生児における投与経験, 症例報告を集約
  - 評価基準をどのようにするかが評価のために重要
- プロトコルの作成: その他の注意事項
  - 対象の年齢, 体重を決め, ある程度均一化する: 必要であれば群に分ける
  - 有意差を出すのに必要な症例数を決定する
  - 2群間の評価の際には randomization が重要
  - データに影響する他の因子を制限することも重要
  - 併用薬剤, 合併症など
- プロトコルの作成: 単独施設と他施設共同施設で行う場合の違い
  - 単独施設
    - 症例数が少ない
    - 症例のかたよりの出る可能性
    - 試験者のバイアスの出る可能性
    - 複雑な試験でも比較的やりやすい
  - 多施設
    - 症例数は集まりやすい
    - 施設間のばらつきが出る可能性
    - 複雑な試験は行いにくい
- プロトコルの評価
  - いろんな専門家に十分に評価してもらう
  - 評価内容
    - 患者にメリットがあるか
    - 実行可能であるか
    - 採血点の数, 採血量
    - 検査, 臨床評価の仕方
    - 仮説を立証できるか
- データに影響する他の因子の制限

試験者・施設のあいだのバイアスをなくす方法論の検討

IRBは臨床試験のゲートキーパー

院内IRB vs ネットワーク統一IRB

Informed consentの内容の検討

医師以外の職種の人を多く入れる

臨床試験の実行・データ収集

各施設にプロトコルを良く理解した試験責任者が必要

できれば専門の医師，薬剤師，看護婦あるいはCRCを

施設間の緊密な連絡が必要

施設間で中間評価，問題点協議

数例集まったところで，予備解析

問題あれば途中でプロトコル変更

データの評価

前もってどういう手法で評価するか決めておく

前もって症例数を決めておく，必要であれば追加する

科学的にデータを読む，主観は禁物

データの報告，論文作成

英文で世界に示す

ASCPT meeting, CPT, J Ped etc

新生児の薬物治療に役立つデータ

背景にある発達薬理学的情報の集積も重要



（分担研究課題） 小児薬物療法における処方実態調査と医薬品添付文書解析

（分担研究者） 森田修之（香川医科大学医学部附属病院薬剤部 教授）

**研究要旨** 4 大学附属病院及び1 総合病院における18歳未満の患者への最近1年間の処方データを収集・集計処理することによって、小児薬物療法における処方の実態を調査した。5病院において処方された患者数は、調剤薬23,707人、注射薬7,435人であり、薬価基準収載医薬品数は、調剤薬1,490品目、注射薬795品目であった。これらの医薬品の添付文書に記載されている小児への適用に関する事項を抽出し、処方実態調査の結果と比較した。添付文書に小児への使用に関する情報が何ら記載されていない医薬品が、調剤薬で496品目、注射薬で204品目も存在した。「小児への投与に関する安全性は確立されていない」と記載されている医薬品（調剤薬573品目、注射薬335品目）が多用され、また「禁忌」「原則禁忌」「投与しないことが望ましい」と記載されている医薬品が少なからず使用されている（調剤薬50品目、注射薬14品目）現状が明らかとなった。

#### A. 研究目的

小児には成人と共通する疾患は数多く、また成長や発達途上にあるため小児特有の疾患も存在する。したがって成人に使用される多様な医薬品が小児にも必要とされる。しかし、小児患者の数は少なく、同意を得にくい、使用する医薬品が少量で適応承認が得られても開発経費が回収できないなどの理由から、製薬企業は小児を対象とした臨床試験に積極的とはいえない。その結果、小児の薬物療法においては、成人において効能・効果の承認を得た医薬品を、いわば適応外使用であることを知りながらも、治療上の有益性を優先して使用しているのが現状である。当然のことながら、保険上の査定、有害事象が発生した場合の責任問題、医薬品副作用被害救済制度の対象外など、多くの問題が発生する。一方、薬剤師はこの適用外使用に関して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。しかし現実には広く小児に使用されている医薬品の処方に対して疑義紹介は行われていないのが現状であり、医師と同様の責任問題が発生する。小児に対しても有効かつ安全であるならば、安心して処方・調剤ができる環境の整備が望まれる。

そこで著者は、小児に対する数多くの処方データ

から使用のエビデンスを収集し、また、使用された医薬品の添付文書から小児への適用に関する記載や使用規制を調査し、使用実態と比較することによって、小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点を把握することを目的として本研究を行った。

#### B. 研究方法

##### 1) 処方実態調査

4 大学附属病院及び1 総合病院の5施設において、最近1年間に18歳未満の入院及び外来患者に処方された医薬品について、調剤薬（内服、外用及び自己注射薬）・注射薬別に、①患者コード、②性別、③生年月日、④診療科、⑤処方日または投与開始日、⑥医薬品名、⑦用法、⑧用量の8項目を1レコードとして収集した。

調査施設・病床数・調査期間を表1に示す。調査協力病院には、文書にて本研究の趣旨を説明するとともに、患者のプライバシー保護に十分配慮することを確約し、本研究の必要性について理解を得た。

香川医科大学医学部附属病院では、処方オーダリングシステムのデータを医療データ統合検索システム（EMIR）に集積しているため、調剤薬についてはEMIRを利用して薬剤部端末に処方データをおとしレコードを収集した。注射薬については、注射

オーダーリングシステムが構築されていないため、医事レセプトシステムを利用してレコードを収集した。

コンピュータに登録されている薬品名称は病院により異なるので、各病院から提出された薬品名称を、薬業研究会編「薬効別薬価基準 保険薬事典」(薬業時報社)に記載されている名称に置き換え、同時に薬価基準収載医薬品コード(厚生省コード)を付し、このコードを基にデータの統合・整理を行った。なお、日本薬局方収載医薬品および統一名収載医薬品(生薬、血液製剤、ワクチン類、ジェネリック指定医薬品)については、それぞれ、局方名および統一名に統一した。

処方日または投薬開始日における患者年齢を生年月日より算出し、生後0～28日(新生児)、29日～2歳未満(乳児)、2歳～6歳未満(幼児)、6歳～12歳未満(学童)、12歳～15歳未満(思春前期)および15歳～18歳未満(思春後期)の6年齢群に区分し、医薬品別・年齢群別に処方頻度および処方患者数を集計・処理した。

## 2) 医薬品添付文書調査

18歳以下の患者に使用された全ての医薬品について、各添付文書中の小児への適用に関する記載事項、とくに小児に対する「禁忌」「原則禁忌」「投与しないことが望ましい」「安全性は確立されていない」などの記載及び「用法・用量」の記載の有無を調査した。これらの結果を処方実態調査の結果と比較することによって小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点について考察した。

## C. 研究結果

各施設における処方レコード数すなわち処方頻度、および患者数を年齢群別に表2に示す。全病院を合計した処方頻度は、調剤薬371,832件、注射薬242,072件、処方された実患者数は、調剤薬23,707人、注射薬7,435人であった。表中の延患者数は各年齢群の患者数の合計を示しているが、調査期間内で加齢により2つの年齢群にまたがる患者が存在するため実患者数より多くなっている。

小児科のみの処方頻度を年齢群別に表3に示す。5施設の処方頻度合計は、調剤薬251,865件、注射薬163,414件で、全診療科合計の67.7%、67.5%であり、他は様々な診療科に分布していた。

表4に各年齢群の患者に処方された医薬品数を示す。各施設において、調剤薬640～870品目、注射薬32010品目と大差はないが、同一医薬品が重複するため、5施設で使用された医薬品の合計は、調剤

薬1,563品目、注射薬810品目であった。これらには、院内製剤及びワクチン等の薬価非収載医薬品(括弧内に品目数を示している)を含んでいるので、薬価基準収載医薬品数は、調剤薬1,490品目、注射薬795品目が使用されたことになる。

添付文書への記載内容の調査・集計・解析は使用された薬価基準収載医薬品について行った。

「小児への適用」に関し何らかの記載のあった医薬品は、調剤薬994品目(66.7%)、注射薬591品目(74.3%)にすぎず、また小児への用法・用量が具体的に記載されていた医薬品は、調剤薬236品目(15.8%)、注射薬193品目(24.3%)にすぎなかった。小児に関する記載はないが、用法・用量の項に「適宜増減」という記載のみの医薬品が、調剤薬に332品目(22.3%)、注射薬に157品目(19.8%)あり、小児への使用について判断する情報が何ら記載されていない医薬品が、調剤薬に164品目(11.0%)、注射薬に47品目(5.9%)も存在した。

「小児(等)への投与に関する安全性は確立されていない」と記載されている医薬品は、調剤薬に573品目(38.5%)、注射薬に335品目(42.1%)も存在した。安全性が確立されていない理由として、使用経験がない、使用経験が少ない、現在までのところ十分な臨床成績が得られていない等、括弧書きで付け加えられている医薬品及び何の理由説明のない医薬品は、調剤薬で、それぞれ、131, 203, 26及び215品目、注射薬で、それぞれ、64, 131, 8及び137品目であった。

「禁忌」等、小児への使用上の注意事項が記載されていた医薬品数を表5に示す。「禁忌」あるいは「投与しないこと」(以下、両者を合わせて「禁忌」とする。)と記載のある医薬品は、調剤薬41品目(2.8%)、注射薬9品目(1.1%)であった。また、「原則禁忌」の医薬品が調剤薬に10品目(0.7%)あり、「投与しないことが望ましい」と記載されている医薬品が、調剤薬に19品目(1.3%)、注射薬に17品目(2.1%)あった。使用上の注意事項の内容が小児の年齢層により異なる医薬品が多数見受けられるので、各年齢群に対する注意事項の件数を集計した(表5)。

表6は、添付文書に「禁忌」「原則禁忌」「投与しないことが望ましい」と記載のあった医薬品の使用実態を示している。「禁忌」の対象となる年齢群の患者に用いられた医薬品(表6の右欄外に◎印をしたもの)は、調剤薬25品目、注射薬3品目であり、それぞれ、303人の患者に938回、31人の患者に89

回処方されていた。この内、シサブリド製剤は生後3カ月以内の早産児が「禁忌」対象であるが、患児が早産児であるか否かについては今回調査していないので6人の患者すべてが該当するかどうかは不明である。また、メタルカプターゼ100が投与された患者(1人)が結合組織の代謝障害のある慢性関節リウマチ患者であるか否かについても不明である。「原則禁忌」(○印)については、調剤薬10品目が419人の患者に967回処方されていた。ただし、メタルカプターゼ100が投与された患者が結合組織の代謝障害のあるウイルソン病患者であるか否かは不明である。「投与しないことが望ましい」医薬品(△印)については、調剤薬15品目が290人の患者に728回、注射薬11品目が571人の患者に2,093回処方されていた。

#### D. 考 察

今回の小児への処方実態調査においては、香川医科大学医学部附属病院の他に4大規模病院(表1)の協力を得、膨大な数の処方データを収集することが出来た(表2)。処方の季節変動や地域性の影響をなくすため、調査期間を1年間とし、できるだけ調査施設を分散した。また、小児への処方の全体像を把握するためすべての診療科を対象とし、身体的・生理的発達段階を考慮して、18才未満の全患者を対象とした。

小児科における処方頻度は、調剤薬、注射薬とも約68%であり(表3)、残りの約32%は小児科以外の様々な診療科に分布していた。そして小児年齢の増加とともに小児科の処方頻度は減少した。小児領域における薬物療法は小児科だけでなく、低年齢層から他の診療科でも行われており、現在直面している適応外使用の問題が小児科医だけの問題ではないことを示している。

各施設において小児に使用された医薬品数は、調剤薬では低年齢層ほど減少しているが、注射薬では新生児がやや少ないものの年齢層間に大差はなく、全年齢層でみると調剤薬640~870品目、注射薬320~410品目であった(表4)。香川医科大学病院について言えば、小児に使用された品目数は全採用品目数の約65%に相当し、あらゆる薬効群に分布していた。これは他の施設においてもほぼ同様と考えられる。これらのことは成人に使用される多様な医薬品が小児にも必要とされることを示している。

添付文書に小児への適用に関し何らかの記載(たとえば、「小児に対し禁忌」、「小児に対する安全性

は・・・」、「小児への用法・用量」など)のあった医薬品は、調剤薬994品目(66.7%)、注射薬591品目(74.3%)であった。他は「用法・用量」の項に単に「適宜増減」という記載のみ(体重・年齢等小児に関わる特性により「適宜増減」との記載がない)、あるいは何らの記載もない医薬品であった。これら調剤薬と注射薬で700品目(30.6%)に上る医薬品は、成人に対する効能・効果がそのまま小児に適応でき、小児薬用量は適切な換算式で求めて使用すれば問題はないと解釈していいものと考えられるが、添付文書に小児への適用に関する何らかの情報を記載すべきであろう。

添付文書の「小児(等)への使用」の項に、使用経験がない、使用経験が少ないなどの理由で、あるいは何のコメントもなく、「安全性が確立していない」と記載されている医薬品が、調剤薬に573品目(38.5%)、注射薬に335品目(42.1%)あり、これらの医薬品が非常に多くの小児に使用され、また「禁忌」「原則禁忌」「使用しないことが望ましい」と記載されている医薬品が少なからず使用されている実態が明らかとなった。これらのいわゆる適応外使用に伴う、保険上の問題、有害事象発生時の責任問題、患者は副作用被害救済制度対象から除外されることなどを十分知りながらも、臨床医は患者を目前にして治療上の有益性を優先し使用しているものと推察された。

ピロキシカム製剤バキソ坐剤およびフェルデンサポジトリの添付文書(いずれも、1998年2月改訂版)には「重要な基本的注意」の項に「小児に対する安全性は確立していないので投与しないこと」と記載されている。これは「禁忌」と同じと考えられる。この場合、「投与しないこと」あるいは「禁忌」の理由は「安全性が確立していない」である。一方、塩酸ロペラミド製剤ロペミンカプセルには「小児等に対する安全性は確立していないので、投与しないことが望ましい」と記載されている。この場合は、「投与しないことが望ましい」の理由が「安全性が確立していない」であろう。

「小児(等)への使用」の項に、単に「安全性が確立されていない」、「安全性が確立されていない(使用経験がない)」あるいは「安全性が確立されていない(使用経験が少ない)」と記載されているだけで他に一切小児への使用に関する情報記載のない添付文書が数多く認められた。そしてこれらの医薬品が極めて多くの小児に使用されていた。「安全性は確立されていない」の記述は、ロペミンカプセル

同様「投与しないことが望ましい」のか、「安全性は確立されていないが、投与に際しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断したときのみ投与する」すなわち「医師の判断により投与しても構わない」と解釈すればいいのか、判断に苦しむところである。何の理由説明もなく、単に「安全性は確立していない」と記載された医薬品を使用することが「適応外使用」であるのか否かを明確にすべきであると考えらる。

また、非常に多くの小児に使用されているにも拘らず、「使用経験がない」「使用経験が少ない」という記載をそのままにしておくことは如何なるものであろうか。多くのエビデンスに基づいて安全性・有用性が確認されるのであれば、この記述を削除あるいは変更するための基準を定めることを望みたい。「禁忌」「投与しないこと」「原則禁忌」の理由が多くの医薬品について記載されている。しかし、いくつかの医薬品については何の説明もなされていない。リドーラ錠の添付文書（1997年12月改訂版）には、小児に対し「禁忌」であり、「小児等に対する安全性は確立していないので投与しないこと」との記載のみである。全く同様のことが、サノレックス錠（小児に対し禁忌）、ペリアクチン錠・100倍散・シロップ（新生児・未熟児に対し禁忌）、ドロレプタン（2才以下の乳児・小児に禁忌）、フェンタネスト（2才以下の乳児・小児に禁忌）の添付文書に見られた。「禁忌」「投与しないこと」「原則禁忌」の理由を明記すべきであろう。

表6に示したように、今回の調査によって「禁忌」「原則禁忌」「投与しないことが望ましい」と記載されていた医薬品が多くの小児に投与されていた。ほとんどの場合、処方医は使用規制のあることを知りながらも、治療上の有益性を優先し、止むを得ず使用したものと推察される。これらの中で、5施設中3施設以上で使用された医薬品は、調剤薬では、0.05%プリピナ液「チバ」、ロペミン小児用・細粒・カプセル、アセナリン細粒・錠、ペリアクチンシロップ、小児用バクシダール錠50mg、クラビット錠、(局)インドメタシン坐剤25mg・50mg、(局)アミノトリプチリン錠10mg・25mg、バップフォー錠10、マグコロールPの15品目、注射薬では、フェンタネスト、ペンタゾシン注射液15mg（一般名称）、アスパラK注射液、グラン注射液75、ノイトロジン注50 $\mu$ gの5品目であった。臨床効果や安全性に関する多くのエビデンスが集積された医薬品については、使用規制の緩和、開発治験に対する優遇措置、製造・

承認審査の簡素化・迅速化などが望まれる。

「小児への投与」「小児等への投与」「乳児・小児への投与に関する安全性は・・・」「未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児への投与に関する安全性は・・・」等々、添付文書における「小児」の用い方は様々であった。このことも臨床医が小児への使用に際し混乱を招く一因でもある。最近の新薬の添付文書では、低出生体重児（未熟児）、新生児、乳児、幼児又は小児、に区分され統一性が見られるが、全ての添付文書における「小児」の記載がこのように修正されることを要望したい。

## E. 結論

今回の多施設における小児処方実態調査において、小児薬物療法においても、成人と同様、多種多様な医薬品が使用されているにも拘らず、添付文書には小児への適用に関する情報が極めて少ない現実が明らかとなった。小児への適用に関し何らの記載もない医薬品や小児への投与に関し「安全性は確立されていない」と記載されている医薬品が多用され、「禁忌」「原則禁忌」「投与しないことが望ましい」との記載のある医薬品も少なからず使用されていた。多数の小児に使用されているにも拘らず、「使用経験がない」「使用経験が少ない」と記載されている添付文書も多く見られた。また、添付文書における「小児」の用い方に統一性がなく混乱の要因でもあった。小児薬物療法における医薬品の適正使用を推進するためにも、小児に関する記載事項の充実を図り、また使用実態とかけ離れた記載事項については訂正・削除するなど、全面的な点検・見直しを早急に行うことが必要であると考えられた。

## F. 研究発表

1. 木宮香奈, 森田修之ほか. 小児薬物療法における処方実態と問題点—調剤薬について—. 第38回日本薬学会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 1999.
2. 辻 繁子, 森田修之ほか. 小児薬物療法における処方実態と問題点—注射薬について—. 第38回日本薬学会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 1999.