

開発へのアプローチ法		
(1) メーカー主導の治験	患者数を考慮すると通常の開発は不可能。	
(2) 医師主導の治験	治験を行うとしたら、多施設共同治験となり、実質的に実施困難。	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
日本小児栄養消化器肝臓学会	日清キョーリン製薬株式会社	<ul style="list-style-type: none"> <li>・文献収集活動（世界的な） →既実施</li> <li>・本邦における潰瘍性大腸炎に対するガイドラインが作成されたので、薬用量の設定の妥当性を再確認したい。 →未実施</li> </ul>



	<p>(イギリス)</p> <p>上市年月： DESTOLIT 錠150mg：1981年5月  URSOFALK カプセル250mg：1983年9月  URDOX 錠300mg：1997年9月</p> <p>★ DESTOLIT：成人・小児での承認共に有り  X線透過性コレステロール結石の溶解→1日8-10mg/kgを食後2回に分けて投与、うち1回は夕食後。結石溶解後3-4ヶ月間投与。</p> <p>★URSOFALK：成人・小児での承認共に有り  原発性胆汁性肝硬変→1日10-15mg/kg/を2-4回に分けて投与。  X線透過性コレステロール結石の溶解→1日8-12mg/kgを食後2回に分けて投与、うち1回は必ず夕食後。2回の胆嚢造影または超音波検査で結石が検出されないことを確認するまで継続投与。</p> <p>★ URDOX：成人での承認のみ  X線透過性コレステロール結石の溶解→1日6-12mg/kgを夜1回または分けて投与、max. 15 mg/kg。結石溶解後3ヶ月間投与。</p>
3.日本の添付文書の記載内容	
a.商標名	ウルソサン <sup>®</sup> 錠50mg、ウルソ <sup>®</sup> 100、ウルソ <sup>®</sup> 顆粒
b.効能・効果、対象疾患	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 下記疾患における利胆  胆道（胆管・胆のう）系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患</li> <li>・ 慢性肝疾患における肝機能の改善</li> <li>・ 下記疾患における消化不良  小腸切除後遺症、炎症性小腸疾患</li> <li>・ 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解</li> </ul> <p>【錠剤のみ】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善</li> </ul>
c.用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 下記疾患における利胆  胆道（胆管・胆のう）系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患  ウルソデオキシコール酸として、通常、成人1回50mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</li> <li>・ 慢性肝疾患における肝機能の改善  ウルソデオキシコール酸として、通常、成人1回50mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</li> <li>・ 下記疾患における消化不良  小腸切除後遺症、炎症性小腸疾患  ウルソデオキシコール酸として、通常、成人1回50mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</li> <li>・ 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解  外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解には、ウルソデオキシコール酸として、通常、成人1日600mgを3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</li> </ul> <p>【錠剤のみ】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善  原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善には、ウルソデオキシコール酸として、通常、成人1日600mgを3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。増量する場合の1日最大投与量は900mgとする。</li> </ul>
d.使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 完全胆道閉塞のある患者〔利胆作用があるため、症状が増悪するおそれがある。〕</li> <li>2. 劇症肝炎の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕</li> </ol> <p>【錠剤のみ：効能又は効果に関連する使用上の注意】</p> <p>原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善  硬変期で高度の黄疸のある患者に投与する場合は、症状が悪化するおそれがあるので慎重に投与すること。  血清ビリルビン値の上昇等がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】</p>

1. 重篤な脾疾患のある患者〔原疾患が悪化するおそれがある。〕
2. 消化性潰瘍のある患者〔粘膜刺激作用があるため、症状が増悪するおそれがある。〕
3. 胆管に胆石のある患者〔利胆作用があるため、胆汁うっ滞を惹起するおそれがある。〕

**【相互作用】**

併用注意（併用に注意すること）

1. 薬剤名等：スルフォニル尿素系経口糖尿病用薬（トルブタミド等）  
臨床症状・措置方法：血糖降下作用を増強するおそれがある。  
機序・危険因子：本剤は血清アルブミンとトルブタミドとの結合を阻害するとの報告がある。
2. 薬剤名等：コレステラミン等  
臨床症状・措置方法：本剤の作用を減弱するおそれがあるので、可能な限り間隔をあけて投与すること。  
機序・危険因子：本剤と結合し、本剤の吸収を遅滞あるいは減少させるおそれがある。
3. 薬剤名等：制酸剤（水酸化アルミニウムゲル等）  
臨床症状・措置方法：本剤の作用を減弱するおそれがある。  
機序・危険因子：アルミニウムを含有する制酸剤は、本剤を吸着し、本剤の吸収を阻害するおそれがある。
4. 薬剤名等：脂質低下剤（クロフィブラート等）  
臨床症状・措置方法：本剤をコレステロール胆石溶解の目的で使用する場合は、本剤の作用を減弱するおそれがある。  
機序・危険因子：クロフィブラートは胆汁中へのコレステロール分泌を促進するため、コレステロール胆石形成が促進されるおそれがある。

**【副作用】**

副作用等発現状況の概要

\*総症例数5,899例中192例（3.25%）234件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢113件（1.92%）、悪心17件（0.29%）、そう痒12件（0.20%）、AST（GOT）上昇8件（0.14%）、ALT（GPT）上昇8件（0.14%）等であった。（効能追加承認時）

**【重大な副作用】**

間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

その他の副作用

1. 消化器  
1～5%未満  
下痢
2. 消化器  
0.1～1%未満  
悪心、食欲不振、胸やけ
3. 消化器  
0.1%未満  
嘔吐、腹痛、便秘、胃不快感等
4. 過敏症  
0.1～1%未満  
そう痒、発疹注)
5. 過敏症  
0.1%未満  
蕁麻疹注)等
6. 肝臓  
0.1～1%未満  
AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P上昇
7. その他  
0.1%未満

	<p>全身けん怠感、めまい、白血球減少等 注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に注意して投与すること。</p> <p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験(ラット)で妊娠前及び妊娠初期の大量(2,000mg/kg/日)投与により胎児毒性(胎児吸収)が報告されている。〕</p>
e. その他の問題点	特になし
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	添付文書に、小児に対する用法・用量設定がなされていない。
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況(できれば数ヶ国について)	添付資料ご参照下さい。
5. エビデンスのレベル(別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存)	
Cochrane Reviewの評価 (全文は資料として別添)	<p>(1) Bile acids for viral hepatitis Chen W, Liu J, Gluud C. Cochrane Hepato-Biliary Group, Copenhagen Trial Unit, Denmark Cochrane Database Syst Rev(2), 2003 《審査員の結論》胆汁酸はB型肝炎, C型肝炎における血清トランスアミナーゼ活性に有意な改善を導く。ウイルスマーカー, 死亡率, 肝硬変発症率, あるいは肝臓組織学への作用を支持または反論のいずれかを行う十分な証拠はない。方法的に品質の高い試験が必要である。</p> <p>(2) Bile acids for primary sclerosing cholangitis. Chen W, Gluud C. The Cochrane Hepato-Biliary Group, Copenhagen Trial Unit, Denmark. Cochrane Database Syst Rev (2), 2003 《審査員の結論》ウルソデオキシコール酸は肝機能検査値に有意な改善を導くが, 原発性硬化性胆管炎患者における臨床効果を支持, あるいは反論するために十分な証拠はない。大規模, 高品質無作為臨床試験が必要とされる。</p> <p>(3) Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cheng K, Ashby D, Smyth R. The Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group. Cochrane Database Syst Rev(3), 2003 《審査員の結論》ウルソデオキシコール酸の有効性を評価するための試験はほとんどない。嚢胞性線維症に対するその日常使用を正当化するためのエビデンスは十分でない。</p> <p>(4) Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Gluud C, Christensen E. Cochrane Hepato-Biliary Group. Cochrane Database Syst Rev. (1), 2002 《審査員の結論》ウルソデオキシコール酸はPBCに対して最低限の治療効果がある。明白なことは、ウルソデオキシコール酸には副作用がほとんどないことである。PBCに対するウルソデオキシコール酸の一般的な使用に対しては再評価が必要である。</p>
Cochrane Reviewの採用文献	(別添可)
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
今日の小児治療指針(第11版): 医学書院, 323-326, 1997	<p>《抜粋: 新生児肝炎(大阪大学 小児科 田尻 仁)》 治療: 1. 利胆薬 (1) フェノバルビタール3~10mg/kg/日 (2) クエストラン0.5g/kg/日 (3) ウルソ3~10mg/kg/日 肝不全時には投与を避ける。</p> <p>《抜粋: 慢性肝内胆汁うっ滞症(仙台徳洲会病院小児科 中川美智子)》 2. 薬物治療: 3) ウルソデオキシコール酸(ウルソ): ヒトの体液中にも微量存在する親水性の高い胆汁酸で、分泌型の利胆作用がある。肝毒性の強い疎水性胆汁酸と置換されることで、肝細胞障害を防ぐ効果を示す。10~15mg/kg/日を投与する。胆</p>

	<p>汁酸負荷となるため肝硬変症や肝不全に進行した症例には使用できない。</p> <p>今日の治療指針2003：医学書院45, 915-916, 2003</p> <p>《抜粋：新生児肝炎（筑波大学臨床医学系 小児科 須磨崎 充）》 ウルソは、服用後に血清胆汁酸値が上昇する時は中止する。高度の胆汁うっ滞ではそう痒感が出ることがあり、これに対してはコルバインが有効であるが、脂溶性ビタミンも吸着されるので注意が必要である。 処方例：ウルソ顆粒10mg/kg、パンピタン末0.5g、ピオフェルミン散1g、(分3 哺乳前)</p>
<p>Heathcote E.J.: Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. Hepatology. 2000 Apr; 31(4): 1005-13.</p>	<p>《抜粋：米国肝臓学会 診療ガイドライン》 親水性胆汁酸であるウルソデオキシコール酸 (UDCA) は、13~15 mg/kg/日の用量で最高4年間投与した場合に、肝移植または死亡の時期を遅延させることが示されている。UDCA療法は、胆汁うっ滞を示す全ての生化学的マーカーも有意に改善するが、症状や関連疾患には無効である。肝移植の必要性はUDCA療法によって低減されない。</p>
<p>McKiernan P.J. Et al: Neonatal cholestasis. Semin Neonatol., 7, 153-165, 2002</p>	<p>《抜粋：総説》 新生児胆汁うっ滞症に対するUDCAの使用は、胆汁うっ滞の生化学的改善と、いくつかの状況における胆汁うっ滞の自然経過の改善をもたらすかもしれない。</p>
<p>Trauner M. et al: Mechanisms of Disease Molecular Pathogenesis of Cholestasis. N.Eng.J.Med., 339, 1217-1227, 1998</p>	<p>《抜粋：総説》 治療上の意義と今後の展望、薬物療法 ウルソジオール（ウルソデオキシコール酸）は現在、原発性胆汁性肝硬変患者の治療に認められており、3つの臨床試験の結果によれば、疾患の進行を遅らせて患者を延命させることができる。原発性硬化性胆管炎、妊娠性肝内胆汁うっ滞、嚢胞性線維症を含む他の幾つかの胆汁うっ滞性肝疾患に対しても有益効果を及ぼすと思われる。しかし、こうした疾患を持つ患者を対象とした大規模臨床試験は実施されることがなく、最近行われた原発性硬化性胆管炎に関する小規模無作為化試験では生存期間に関してウルソジオールの有益性は認められなかった。</p>
<p>Lebensztejn D.M. et al: Application of ursodeoxycholic acid(UDCA) in the therapy of liver and biliary duct diseases in children. Med Sci. Monit. 6, 632-636, 2000</p>	<p>《抜粋：総説》 成長期の年齢における肝臓・胆管障害における長期UDCA投与は安全であり、臨床症状、生化学的パラメーターさらに組織病理学的所見も改善する。</p>
<p>Colombo C. et al: Liver and biliary problems in cystic fibrosis. Semin Liver Dis. 18, 227-235, 1998</p>	<p>《抜粋：総説》 UDCA治療は、現在最も有用性ある治療的アプローチである。その目的は、胆汁粘性や胆汁酸組成の面からの胆汁排泄の改善である。</p>
<p>Mieli-Vergani G. et al: Immunological liver diseases in children. Semin Liver Dis. 18, 271-279, 1998</p>	<p>《抜粋：総説》 小児の自己免疫肝障害（AIH,ASC等）に対する免疫抑制剤や免疫調整剤（UDCA）の役割はこれから定義される。</p>
5-2.エビデンスとして重要な論文名と記載内容（カテゴリーについては適宜変えて可）	
対象とする年齢の小児のPKデータ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
<p>Nittono H et al: Ursodeoxycholic acid in biliary atresia. Lancet I, 528, 1988</p>	<p>駿河Ⅱ法外胆汁瘻造設胆道閉塞患児6例（4~10週齢）に対して、術後UDCA15mg/kg/日を1~2週間投与した結果、4例は胆汁流量が改善（1日胆汁排泄量が100mL以上測定）した。これらの患児についてはTビリルビンや他の肝機能検査値が減少した。</p>
<p>Cotting J. et al: Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and longstanding cholestasis Gut,31,918-921, 1990</p>	<p>嚢胞性線維症における胆汁うっ滞症患者8名（10~24歳）に対して、1日UDCA15~20mg/kgを6ヶ月間経口投与した結果、全例ALT、ALPが有意に改善し、栄養状態も体重増加等有意な改善を認めた。この試験においてUDCAの認容性は良好で、副作用は認められなかった。</p>
<p>北谷秀樹 他: 小児肝臓移植待機患者における Ursodeoxycholic acid投与の有用性 日小外会誌,30, 43-49, 1994</p>	<p>肝臓移植待機中の胆汁うっ滞性肝疾患（胆道閉鎖症、Alagille症候群、alpha 1-antitrypsin欠損症、胆管低形成症候群）患児14例（0.6~14歳）に対して、2重盲験法を用いたプラセボ・UDCA（12.5~24.4mg/kg/日 8週間経口投与）交差法にて検討した結果、かゆみ、栄養状態、肝機能検査改善に有意な差は認められなかったが、monoethylglycine xylide(MEGX)形成試験の30分値はUDCA投与群で有意に改善した。</p>

<p>Merli M, et al: Effect of a medium dose of ursodeoxycholic acid with or without taurine supplementation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 19, 198-203, 1994</p>	<p>嚢胞性繊維症患者51例 (平均14歳: 8~32歳) に対して、UDCA (10~12mg/kg/日) または、タウリン (18-22mg/kg/日) 併用を6ヶ月間投与し、その後それぞれ6ヶ月間プラセボを投与しクロスオーバー試験を実施した結果、いずれの治療でも栄養状態に有意な改善は認められなかったが、慢性肝疾患を合併している患者においてはUDCA投与により肝機能検査値が改善した。</p>
<p>Kardorff R. ET AL: Long-term ursodeoxycholic acid treatment of cholestatic liver diseases in childhood: clinical and biochemical effects. Klin Padiatr., 208, 118-122, 1996, German.</p>	<p>胆道閉鎖症(10例)、Alagille症候群 (4例)、肝内胆道形成不全 (3例)、Byler病 (3例) (平均24ヶ月齢: 5-87ヶ月齢) に対して、UDCA13mg/kg/日を最低6ヶ月間投与した結果、治療変更が必要な有害事象は認められなかった。UDCA治療中、GLDHとγGTPは有意に減少した。GOT、GPTは大部分の症例で減少した。ビリルビンと肝合成パラメーターには変化は認められなかった。</p>
<p>Immacolata M. et al: Ursodeoxycholic Acid for Treatment of Cholestasis in Children on Long-term Total Parenteral Nutrition: A Pilot Study Gastroenterology 111, 716-719, 1996</p>	<p>長期間TPN (完全静脈栄養) 設置時の胆汁うっ滞症患者7例 (平均210日齢) に対して、UDCA30mg/kg/日を平均294日経口投与した結果、全例4~8週以内に胆汁うっ滞マーカーが正常化した。認容性は全例良好で特異な反応はなかった。</p>
<p>O'Brien SM, et al: Serum bile acids and ursodeoxycholic acid treatment in cystic fibrosis-related liver disease. Eur. J. Gastroenterol Hepatol. 8, 477-483, 1996</p>	<p>嚢胞性線維症に伴う肝疾患患者15例 (平均18歳) に対して、UDCA20mg/kg/日を6ヶ月間投与した結果、有意に肝機能検査値を改善した。</p>
<p>Jacquemin E. et al: Ursodeoxycholic Acid Therapy in Pediatric Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasi Hepatology 25, 519-523, 1997</p>	<p>進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者39例 (γGTP正常値群: Group1: 26例: 平均37ヶ月例、γGTP高値群: Group2: 13例: 平均72ヶ月例) に対して、20~30mg/kg/日を2~4年間経口投与した結果、Group1は11例が肝機能正常化、5例が改善、10例が不変・悪化した。Group2は6例が肝機能正常化、4例が改善、3例が不変・悪化した。有害事象は認められなかった。</p>
<p>Narkewicz MR. et al: Effect of Ursodeoxycholic Acid Therapy on Hepatic Function in Children with Intrahepatic Cholestatic Liver Disease J. Pediatric Gastroenterol. Nutrition 26, 49-55, 1998</p>	<p>肝内胆汁うっ滞症患者13例 (平均年齢13.1歳) に対して2.5年間のクロスオーバー試験 (UDCA15~20mg/kg/日を12ヶ月間経口投与後、6ヶ月間休薬観察、その後12ヶ月間再投与) にて検討した結果、6例はそう痒感の改善を認め、また、UDCA投与12ヶ月後有意に肝機能検査値が低下した。ビリルビン値は不変。</p>
<p>Tanaka H. et al: Beneficial Effect of Ursodeoxycholic Acid on Serum γGTP in Patients With Biliary Atresia Following Living Related Liver Transplantation Transplant.Proc.30, 3326-3327, 1998</p>	<p>胆道閉鎖症により肝移植を施行した患者5例 (平均9歳6ヶ月齢: 10ヶ月齢~18歳5ヶ月) に対して、UDCA10.5mg/kg/日を平均2年間 (2ヶ月間~4年7ヶ月間) 経口投与した結果、UDCA投与1ヶ月後、2ヶ月後ともに全例でγGTPが有意に改善した。他の生化学的検査値に有意な改善は認められなかった。</p>
<p>Levine A. et al: Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Preterm Neonates: Evaluation of Ursodeoxycholic Acid Treatment J. Pediatric Endocrinol. Metabolism 12, 549-553, 1999</p>	<p>新生児集中治療室の静脈栄養設置による胆汁うっ滞患者6例にUDCA15~30mg/kg/日を1ヶ月間投与した結果、3例はトランスアミナーゼ値が減少した。UDCA治療期間中、有害な事象は認めなかった。</p>
<p>Dinler G. et al: Ursodeoxycholic acid treatment in</p>	<p>Byler病患者9例 (1.5歳~9歳) に対して、UDCA15~20mg/kg/日を最低12ヶ月間経口投与した結果、重度の胆汁うっ滞にもかかわらず、γGTPおよびコレステロール</p>

children with Byler disease Pediatrics International 41, 662-665, 1999	値は全例で正常化した。そう痒感は2例消失、2例改善、5例不変。有意差が認められたのはASTのみであったが、血清ALTおよびAST、ビリルビン値は減少した。肝生検組織像上も治療後胆汁うっ滞像は改善した。特記すべき有害事象は認めなかった。	
Gilger MA. et al: Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis in Children J. Pediatric Gastroenterol. Nutrition 31, 136-141, 2000	過去15年間の10例のPSC患児(平均12歳:1~17歳)についてのレトロスペクティブ。9例についてUDCA療法実施(平均17mg/kg/日:9~37mg/kg/日)し、有害事象は全例に認められなかった。ALP, ALT, AST, $\gamma$ GTPは、治療1, 3, 6, 15, 20ヶ月後いずれも有意に減少した。	
Sanda Nousia-Arvanitakis, M et al: Long-term Prospective Study of Ursodeoxycholic Acid on Cystic Fibrosis-related Liver Disease J Clin Gastroenterol 2001; 32(4): 324-328	嚢胞性線維症患者70例(2~29歳)に対して6ヶ月間隔で10年間、肝機能検査、超音波検査を用いて検討している際、発症あるいは肝臓所見を示した患者に対してUDCA20mg/kg/日を投与した結果、UDCA投与後超音波所見における結節性胆汁性肝硬変の進展は抑制された。肝機能は維持され、出血は認められなかった。限局性から結節性胆汁性肝硬変に進展した症例は1例もなかった。さらに、超音波スキャン所見において、限局性胆汁性肝硬変における多病巣性、多小葉性の変化は改善し正常化した。	
Feldstein AE. Et al: Primary Sclerosing Cholangitis in Children: A Long-Term Follow-Up Study Hepatology 38, 210-217, 2003	20年間以上観察し得たPSC患児52例(平均13.8歳:1.5-19.6歳)(IBD合併81%、AIH合併35%)に対して追跡調査した結果、UDCA単独療法や免疫抑制剤併用療法は症状や肝機能検査値は初期に改善するが、長期間の結果に影響はないように思われる。	
2重盲検等の対照薬を用いた比較試験		
著者、雑誌名、ページ、発行年	記載内容のサマリー	
Colombo C, et al: Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. Hepatology 23, 1484-1490, 1996	嚢胞性線維症患者55例(平均13.8歳)に対して、UDCA(15mg/kg/日)+タウリン(30mg/kg/日) v.s. UDCA+プラセボ v.s. プラセボ+タウリン v.s. プラセボ+プラセボとの2重盲検比較試験を1年間実施した結果、UDCA投与は臨床的、生化学的検査値の改善をもたらした。いずれの治療群においても有害事象は認められなかった。	
その他の試験(国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)		
著者、雑誌名、ページ、発行年	記載内容のサマリー	
6.臨床現場での必要性和、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性	対象疾患は希少疾患であり、また、UDCAはエビデンスが国内外で蓄積されており有用性が認められている。	
開発が行われなかった理由	対象が希少疾患で症例数が少なく、また、治験実施時、患者に対する同意取得が困難なため。	
7.どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	その根拠	
適応外使用通知に則った申請	企業もしくは医師主導による通常の治験を行うことは困難	
8.現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰(どこ)が	誰(どこ)に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
神奈川県衛生看護専門学校付属病院小児科 豊田茂(小児医薬品調査研究班代表委員)	三菱ウェルファーマ株式会社	本リスト作成協力要請⇒承諾
神奈川県衛生看護専門学校付属病院小児科 豊田茂(小児医薬品調査研究班代表委員)	三菱ウェルファーマ株式会社	小児疾患適応拡大申請の意思確認⇒

## ランソプラゾール

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名 （一般名・商標名）	ランソプラゾール タケブロン・カプセル 15・30、タケブロン・OD 錠 15・30
b. 剤型	15mg、30mg 共通：腸溶性顆粒を充填したカプセル剤、 腸溶性細粒を充填した OD 錠（口腔内崩壊錠）
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	○はい・いいえ
d. 対象年齢	5 歳以上
e. 効能・効果、対象疾患	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
f. 年間症例数の予測 （5 万例を超えるか？）	5 万例を超えないと考えられる。また今後ヘリコバクター・ピロリの感染率が更に低下することにより対象症例は漸次減少すると予測される。
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	武田薬品工業株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 ○有・無（胃潰瘍、十二指腸潰瘍等 1992 年 10 月 2 日） （H.pylori 除菌の補助 2000 年 9 月 22 日） 小児での承認 有・○無 開発状況（製造追加の場合も含む） 症候性胃食道逆流症
c. 海外での開発・販売企業	TAP 社等
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人承認あり（米、英ほか世界 98 カ国） 小児承認あり（米、タイ ただし適応疾患は GERD）
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	タケブロン・カプセル 15・30、タケブロン・OD 錠 15・30
b. 効能・効果、対象疾患	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
c. 用法・用量	通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg、アモキシシリンとして 1 回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	禁忌 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者 慎重投与 （1）薬物過敏症の既往歴のある患者 （2）肝障害のある患者〔本剤の代謝、排泄が遅延することがある。〕 （3）高齢者 小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどういう現実的な問題点があるのか	小児に対する用法・用量が定められていないが、日本をはじめ各国で小児に対するヘリコバクター・ピロリ除菌のガイドラインが発表されており、臨床で一部使用されている。
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数カ国について）	
米国の状況	承認状況 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容
英国での状況	承認状況 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochrane Review の評価 （全文は資料として別添）	

Cochrane Review の採用文献	
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
加藤晴一ほか. 小児の <i>Helicobacter pylori</i> 除菌療法に関するガイドライン(案)の提唱. 日本小児栄養消化器学会雑誌 1997;11:173-176	適応疾患:胃・十二指腸潰瘍ともに①再発例②初回例でも合併症を伴うもの③従来の抗潰瘍薬に対し抵抗性を示す症例 除菌療法:レジメン…新3剤併用療法(ランソプラゾール 1.5mg/kg/日 最大 60mg/日 またはオメプラゾール 1.0mg/kg/日 最大 40mg/日+アモキシシリン 50mg/kg/日 最大 2000mg/日+クラリスロマイシン 20mg/kg/日 最大 800mg)、期間…7~(14)日
加藤晴一ほか. 本邦における <i>H.pylori</i> 除菌ガイドライン改訂案 第27回日本小児栄養消化器病学会. 講演抄録集 2000;p52	上記ガイドラインからの改訂点 対象疾患:十二指腸潰瘍は初発、再発を問わず。胃潰瘍は再発例、合併症例、難治例。 治療期間:(7)~14日、適応年齢:原則5歳以上
Sherman P et al. Canadian <i>Helicobacter</i> Study Group Consensus Conference on the approach to <i>Helicobacter pylori</i> infection in children and adolescents. Can J Gastroenterol 1999;13:553-559	<カナダでのガイドライン> 対象疾患:胃・十二指腸潰瘍、内視鏡検査施行例 除菌療法:レジメン…PPI+AC、PPI+CM 治療期間…7~14日
Gold BD et al. <i>Helicobacter pylori</i> infection in children:recommendations for diagnosis and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:490-497	<北米でのガイドライン> 適応疾患:胃・十二指腸潰瘍、腸上皮化生を伴う萎縮性胃炎 除菌療法:レジメン…PPI+AC、PPI+CM、PPI+AM、治療期間…7~14日
Drumm et al. <i>Helicobacter pylori</i> infection in children:a consensus statement. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:207-213	<ヨーロッパでのガイドライン> 対象疾患:胃・十二指腸潰瘍、内視鏡検査施行例
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容(カテゴリーについては適宜変えて可)	
著書、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Kato S et al. Omeprazole based dual and triple regimens for <i>Helicobacter pylori</i> eradication in children. Pediatrics 1997;100:e3	オメプラゾール 0.6mg/kg1日2回+アモキシシリン 30mg/kg1日2回2週間、オメプラゾール 0.6mg/kg1日2回+アモキシシリン 30mg/kg1日2回+クラリスロマイシン 15mg/kg1日2回2週間ともに安全で高い除菌率を示した。
Dohil R et al. Effective 2-week therapy for <i>Helicobacter pylori</i> disease in children. Am J Gastroenterol 1997;92:244-247	
2重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著書、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
その他の試験(国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)	
著書、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場での必要性	ヘリコバクター・ピロリ感染は胃粘膜に慢性炎症を惹起し胃・十二指腸潰瘍を発生しやすいこと、またヘリコバクター・ピロリの除菌療法に成功すると潰瘍再発が著しく減少することは既に証明されている。小児においても以上の点は同様であり、成人での陽性・陰性が小児期の感染状態に左右されること、近年ヘリコバクター・ピロリ感染と胃痛発生の関連が報告されていることなどを考慮すると国民全体としても小児を対象とした除菌療法が承認されるメリットは大きい。

開発が行われなかった理由	対象患者が今後減少することや3剤併用療法のため複数のメーカーが共同で開発する必要があり開発そのものが煩雑となるため。	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	その根拠	
(1) メーカー主導の治験	患者数や開発作業の煩雑さを考慮すると不可能。	
(2) 医師主導の治験	多施設共同研究の実績もあり、治験の実施可能性は高い。	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
日本小児 H.pylori 研究会	武田薬品工業株式会社	治験が組めるかどうかか問い合わせ中。

厚生労働科学研究費補助金 (医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

平成 15 年度研究報告書

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究(H15-リスク-004)

(主任研究者) 大西鐘壽 (香川医科大学名誉教授、高松短期大学教授)

小児医薬品調査研究班による研究報告書

#### 14. 日本小児遺伝学会

研究課題 Prader-Willi 症候群における成長ホルモン治療効果

— 体組成と骨密度の変動について —

(小児医薬品調査研究班代表専門委員)

永井敏郎 (獨協医科大学越谷病院小児科)

#### はじめに

Prader-Willi 症候群 (PWS) 患者への成長ホルモン(GH)療法が開始され、その身長への効果は、数多く報告されている。しかし、本症への GH 使用の大きな目的の一つに、体組成改善、骨密度増加、がある。しかし、本邦では、その成績はいまだ検討されていない。

#### 目的と対象・方法

PWS 患者への GH 使用による、体組成、骨密度の変動を解析する。

対象は、GH 療法を 1 年以上継続している 21 名の患者を対象に、体組成、骨密度の変動を、0 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月毎に DEXA 法で検討比較した。

#### 結果と考察

図 1 には、体組成(%Fat)の変動を示す。体脂肪は、治療開始後 6 ヶ月では有意に減少した( $P=0.002$ )。しかし、6 ヶ月と 12 ヶ月の間では、有意な減少が見られなかった

( $P=0.054$ )。

図 2 には、治療開始前の健常者と PWS 患者の腰椎での骨密度の比較を行った。殆どの患者の骨密度は、健常者の  $-2SD$  を下回っている。

図 3 には、骨密度(BMD)の変動を示す。治療開始後 6 ヶ月、6 ヶ月から 12 ヶ月、ともに骨密度は改善するが、統計学上有意差は出ない(それぞれ  $P=0.128, P=0.257$ )。しかし、治療開始前と 12 ヶ月の比較では、 $P=0.013$  と有意に骨密度の改善が見られた。

#### まとめ

1. GH 療法で体組成、骨密度の改善が得られた。
2. 体組成改善は、治療開始後半年の時点で有意に改善しており、一年後も治療効果は持続したが、半年と一年の間には、有意差は見られなかった。
3. 骨密度の改善は、治療開始後一年目で有意に認められた。

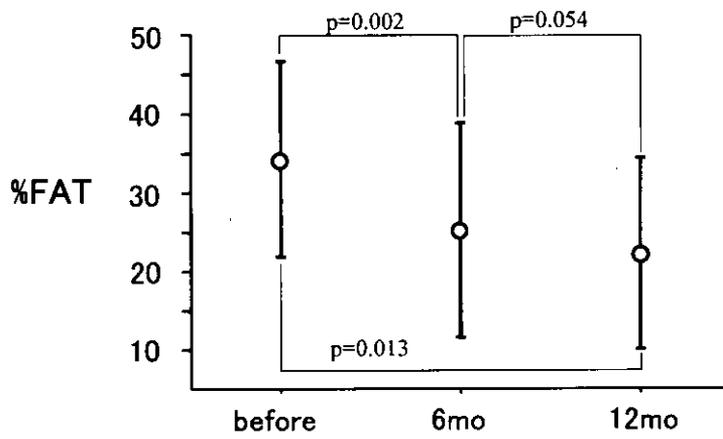


図1. 体組成の変動

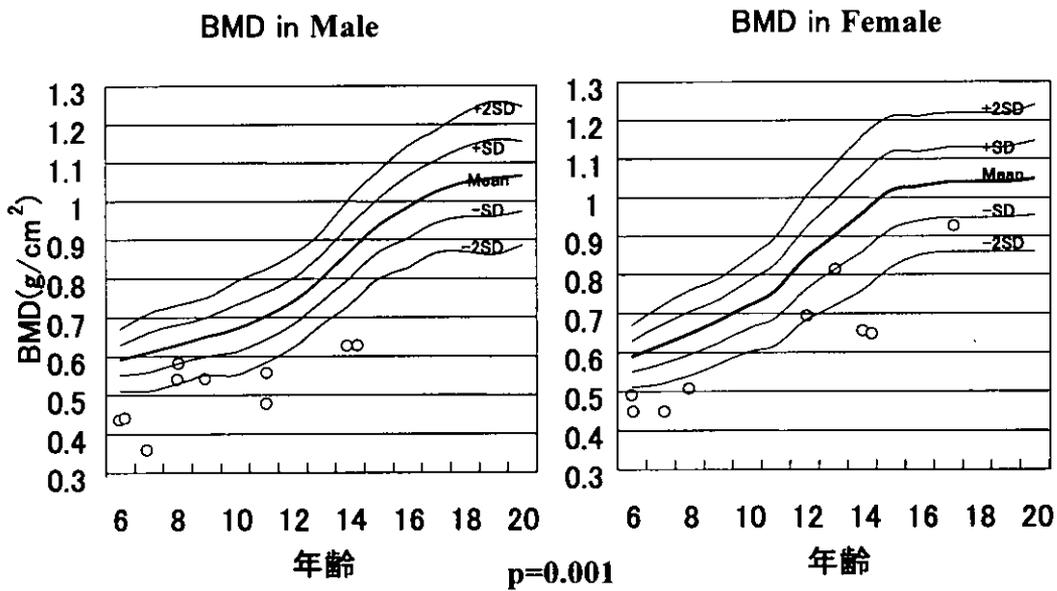


図2. 健常者とPWS患者の骨密度の比較

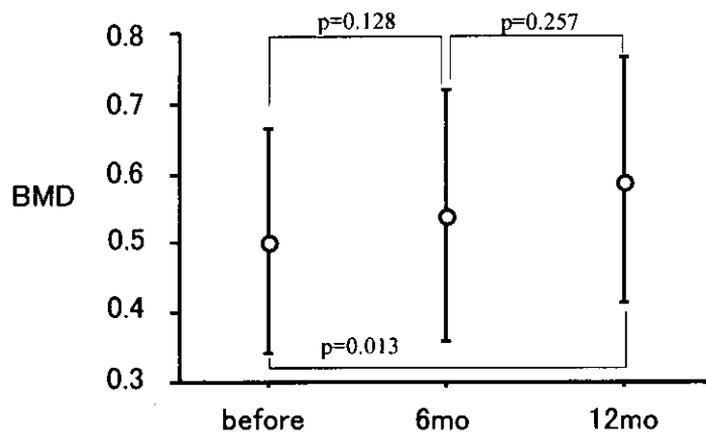


図3. 骨密度の経時的変動

厚生労働科学研究費補助金 (医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

平成 15 年度研究報告

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究(H15-リスク-004)

(主任研究者)大西鐘壽(香川医科大学名誉教授、高松短期大学教授)

小児医薬品調査研究班による研究報告書

15. 日本小児精神神経学会 12. 日本小児心身医学会 3. 日本小児神経学会  
研究課題:小児精神神経領域薬剤について平成 15 年度企業との関わり(3分科会合同研究)  
(小児医薬品調査研究班代表委員)

宮島 祐	日本小児精神神経学会(東京医科大学、小児科学講師)
田中 英高	日本小児心身医学会(大阪医科大学、小児科学助教授)
大澤 真木子	日本小児神経学会(東京女子医科大学、小児科学教授)

(研究協力)

林 北見(東京女子医科大学、小児科学講師)  
日本小児神経学会薬事委員会

## 研究要旨

小児医薬品調査研究班に所属し、小児精神神経領域に関連する日本小児精神神経学会・日本小児心身医学会・日本小児神経学会の3医学会は、平成13年度よりこの領域の薬剤に関して3医学会合同研究を行うこととなり、平成13年度は3医学会会員を対象とした「小児科における注意欠陥/多動性障害(ADHD)診断治療ガイドライン」作成のためのアンケート調査を行い報告した。その調査結果を基に効果的医療技術の確立推進臨床研究事業に応募し、平成15年度に研究課題「小児科におけるADHD診断治療ガイドライン作成に関する研究」が採択され、本研究班の「医薬品の用法及び用量の確立に関する研究課題」と密接な関連性を持って活動していることを報告した。

平成14年度には大西班の研究課題「適応外使用通知に則っての申請資料作成チェックリスト作成」について3医学会会員の要望の高かったマレイン酸フルボキサミン、塩酸パロキセチン、ハロペリドール、塩酸クロミプラミンの4薬剤を取り上げチェックリストを作成したことを踏まえ、本年度はこれら4薬剤、およびメチルフェニデートに関して当該製薬企業の協力体制や関わりについて報告した。

## 研究目的

今年度の小児精神神経領域薬剤に関する3分科会合同研究として以下の2点について報告し、この領域における問題点を抽出した。(1)平成10年以降の大西班における研究で抽出した重要薬剤のうち、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)について、英国での治験調査中に予想外の結果が判明し

たこともあり、小児適応の可否について企業から積極的(後退を意味する)働きかけのあったこと。(2)効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「小児科におけるADHD診断治療ガイドライン作成に関する研究班」の進捗状況とMPH関連内容についての問題点。

## 結果

### #1: SSRI関連事項

#### (1) G社: パロキセチン(P薬剤)

7月; 学術担当者が来訪し、英国にてパロキセチン(パキシル®)の治験中、小児の大うつ病状態患者に投与したところ、コントロール群に比較して治療効果には有意差なく、自殺企図が有意に高率であった旨、情報提供があった。

9月3日; 上記英国のデータを基に海外での動向として、英国規制当局が「18歳未満のMDD患者への投与を禁忌とする。」との添付文書改訂指示があったこと。米国FDAからの「18歳未満のMDD患者には本剤を使用しないことを推奨する。」との情報提供があった。なお英国、米国ともに元来「MDD以外の疾患については18歳未満の患者への投与は適応ではない」前提がある。この時点ではG社は本邦においてパロキセチンの小児疾患適応を申請する予定はないとの見解を持つにいたった。

10月21日; 同G社MRからT新聞、N新聞の10月20日一面に上記内容の掲載について報告があった。

#### (2) F社: フルボキサミン(R薬剤)

10月23日; 病院担当MRから「子供のうつに対するフルボキサミン研究会」開催の知らせ

#### (3) M社: フルボキサミン(D薬剤)

12月11日; 病院担当MRから「M社としては本邦における小児適応を取得する方向で検討中である。その一方でパキシルが18歳未満の投与禁忌、さらには同系列にあるSNRI(ベンラファキシン)も投与禁忌となっている厳しい情勢では、小児適応拡大を考えると現実的には難しいと認識している。」との見解があった。また米国からの情報として、FDAから平成16年2月頃に小児に対する何らかの勧告が出される予定とのことである。

12月16日; 担当MRからの情報伝達として、12月10日付け英国の Committee on Safty of Medicines の chairman である Prof. Gordon が Q&A において「SSRI は Fluoxetine(Prozac)のみ小児うつ病(18歳以下)の適応を有しているが、

Sertraline(Lustral), Citalopram(Cipramil), Escitalopram(Cipralex) は 適 応 外 と な る べ き で 、 Fluvoxamine(Faverin)は信頼されるべきエビデンスがない。」という趣旨の答申が出された。

(E社; プロザックはSSRI唯一の英国での小児適応薬剤だが、本邦では未承認薬)

(4) 厚生労働省; 2004年3月26日に本邦における「SSRIの小児投与における安全性に関する検討会」開催予定であり、出席要請があった。

### #2: MPH関連事項

#### (1) N社: メチルフェニデート(R薬剤)

9月上旬に効果的医療技術の確立推進臨床研究事業に「小児科における注意欠陥/多動性障害に対する診断治療ガイドライン作成に関する研究班(宮島班)」が採択されたことをプライマリーケアプロダクトマーケティング部宛に連絡。研究班で行う臨床研究(この時点では「治験研究」として連絡、その後「臨床研究」に変更)に際し、N社からプラセボ薬を含め協力していただきたい旨、連絡したところ薬事部部長と共に9月11日来訪し以下の問題点があげられた。

1) 医師主導型治験研究への薬品提供は薬事法違反の問題があること。

2) 多施設共同研究への提供なら対処可能であるが、MPHのプラセボ薬は米国で生産しており、企業が輸入して提供することはできない。研究班の購入に際し仲介するなど協力することは可能。とのことであった。(平成16年度具体的実行に向けて現在折衝中である。)

#### (2) マスコミ取材

9月5日; Iジャーナルから、8月下旬に厚生労働科学研究補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」に採択された情報を元に電話取材があった。本邦においてはADHDに対する適応薬剤はないこと、海外では承認され本邦でも実地臨床では有用性が確認されているMPHも、本邦ではエビデンス(二重盲検など)ある臨床研究データのない現状、適応薬でないまま処方されることによる用法・用量などについて拡大解釈などの問題、医師の指導以外の使

用・悪用など社会的な問題に対して解決策を持たない現状、など解決しなければいけない課題が多数存在することを説明。電話取材であったが記事として過不足なく掲載された。(10月2日発行記事には一部誤記あり)

#3: 平成15年度厚生労働科学研究費補助金:効果的医療技術の確立推進臨床研究事業に採択され「小児科における注意欠陥多動性障害に対する診断治療ガイドライン作成に関する研究班」活動開始。主任研究者:宮島 祐(日本小児精神神経学会代表委員)。分担研究者:田中英高(日本小児心身医学会代表委員)、林 北見(日本小児神経学会代表委員;大澤真木子(代))斎藤万比古(精神保健研究;ADHD研究班主任研究者)、宮本信也(発達障害関連研究班の主任・分担研究多数、心身障害研究)、小枝達也(発達障害関連研究班の主任・分担研究多数、障害児教育研究)、加我牧子(発達障害関連研究班の主任・分担研究多数、知的障害・生理機能検査)、山下裕史朗(文科研発達障害に関する学校・社会連携のモデル地域等研究多数)

1)平成15年から3年計画でADHDに対するMPHの多施設共同研究および診断治療ガイドライン作成。

2)インターネットを用いた医療機関から患者側への研究情報公開し理解を深め、同時に臨床研究への募集の窓口とする。

3)本研究の成果を元に他の向精神薬についてもEBMに基づいた小児への適応拡大の検討に発展していく。

以上の研究課題を推進していく上で、大西班の研究との関連性はきわめて重要である。

#4:日本医師会主導の大規模治験プロジェクトについて、特に「小児における向精神薬」では様々な問題が存在することを念頭に置き、拙速な「大規模治験」は行わず、ガイドライン作成など、客観性(orエビデンス)のある臨床研究となるよう体制を整え、日本医師会と歩調を合わせていく。特にMPHが最重要課

題と予想されるが、向精神薬の治験計画には当然、診断基準、薬物療法以外の治療、医療、教育、社会の相互連携などが含まれなければならない、効果的医療技術の確立推進臨床研究で宮島班が行おうとしている「小児科での診断治療ガイドライン」との連携は不可欠との認識を持って研究に参加する。

平成16年度大西班の研究課題名「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究(16240101)」については、3医学会合同研究として来年度も小児における向精神薬の適応拡大のエビデンスを集め、整理し、企業に働きかけていく。候補薬としてMPHは効果的医療技術の確立推進臨床研究(宮島班)で行うことから大西班での研究課題からは除外し、それ以外の向精神薬としてアンケートで希望の多かった以下の4薬剤を扱う計画であるが問題も依然残っている。

(1)ハロペリドール

(2)SSRI(フルボキサミン・パロキセチン)\*ただし前述の問題があり、注意深い検討が必要。

(3)塩酸クロミプラミン

(4)メラトニン(米国では食品で扱われており、本邦で薬剤として臨床研究には問題がある)

## 研究発表

### 1. 論文

1)加我牧子、宮本信也、宮島 祐、山下裕史朗、小枝達也、上林靖子. 第44回日本小児神経学会イブニングトーク; 注意欠陥/多動性障害とmethylphenidate. 脳と発達 36: 143-147, 2004.

2)宮島 祐、古荘純一、神山 潤、斎藤万比古. 第45回日本小児神経学会イブニングトーク; 行動異常と選択的セロトニン再取り込み阻害剤. 脳と発達 36: 147-150, 2004.

### 2. 学会発表

1)宮島 祐、古荘純一、神山 潤、古荘純一、斎藤万比古. 第45回日本小児神経学会イブニングトーク「行動異常とSSRI」(福岡市)2003年5月22日~24日

脳と発達 36: 147-150, 2004.

2) 宮島 祐. 第30回日本小児臨床薬理学会シンポジウム「小児精神神経疾患・心身症の薬物療法; チックの薬物療法」(高槻市)2003年9月26日～27日  
プログラム・抄録集 pp.36-41

3) 宮島 祐、吉村玲児、栗林理人、立石智則、山下裕史朗、金生由紀子、三浦寿男. 第13回日本臨床精神神経薬理学会ワークショップ「小児の精神神経

疾患の薬物療法」(弘前市)2003年10月1日～3日  
プログラム・抄録集 pp.48-51

厚生労働科学研究費補助金 (医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

平成 15 年度研究報告

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究(H15-リスク-004)

(主任研究者)大西鐘壽(香川医科大学名誉教授、高松短期大学教授)

小児医薬品調査研究班による研究報告

16. 日本外来小児科学会

研究課題「抗インフルエンザ薬の使用ならびに選択基準に関する研究」

(小児医薬品調査研究班代表専門委員)

田原卓浩 (たはらクリニック院長)

**研究要旨** 実地医家 (小児科医) による抗インフルエンザ薬の使用基準ならびに選択基準に関するアンケート調査を日本外来小児科学会会員 (医師) を対象として施行したところ、

- (1) 抗インフルエンザ薬を使用する医師の割合は 98.3%で、使用する薬剤はタミフル<sup>®</sup>、シンメトレル<sup>®</sup>、リレンザ<sup>®</sup>の順に多く選択されていた。
- (2) 使用する基準は、臨床診断に迅速診断法の結果を加えんとする医師が大半を占めた。
- (3) タミフル<sup>®</sup>の乳児 (1歳未満児) への投与 (56.3%) に際して 9 割以上の医師が親 (保護者) の同意を必要条件としていた。

との結果を得た。

また、インフルエンザと診断した場合に投与する解熱薬に関してはアセトアミノフェンが大半を占め、ジクロフェナクナトリウム・メフェナム酸・アスピリンの併用はほとんどおこなわれていなかった。

研究協力者

伊藤雄平	久留米大学医療センター小児科教授
崎山 弘	崎山小児科 院長
橋本剛太郎	はしもと小児科クリニック 院長
藤本 保	大分こども病院 院長
横田俊平	横浜市立大学医学部小児科教授

研究目的

インフルエンザの診断と治療に関しては、迅速診断手法の拡充・予防接種の有効性の検討・インフルエンザ脳症の治療に加えて抗インフルエンザ薬の適正使用をめぐる論議がおこなわれている。このような状況の中で、小児医療の第一線で小児科医ならびに小児医療を主とする医師がどのような基準で抗インフルエンザ薬の使用を決定しているかを検討するために本研究を企画した。

## 研究方法

日本外来小児科学会会員（医師）1,698名を対象としてアンケート調査を施行した。質問用紙を郵送し、回答は無記名でファックスにて回収した。

## 結果

アンケートの回収率は57.5%(976/1698)。

### (1) 抗インフルエンザ薬を使用する割合

下記のいずれかの薬剤を使用するとの回答は98.3%(960/976)で、3種類の薬剤ごとの使用頻度は大きく異なっていた。

	使用する	使用しない	無回答
オセルタミビル（タミフルR）	910	5	45
ザナミビル（リレンザR）	199	716	45
アマンタジン（シンメトレルR）	509	406	45

### (2) 抗インフルエンザ薬を使用する場合の基準（根拠）

症状（臨床診断）と迅速診断結果を組み合わせ使用を決断するとの回答が9割以上を占め(895/960)、基準となる症状は「発熱」「頭痛」「咳そう」「鼻汁」「けいれん」「倦怠感」「筋肉痛」の順に多く挙げられた。また、「流行状況（サーベイランス情報）」「受験生であること」「けいれんの既往があること」「気管支喘息」も使用する基準となっていた。

### (3) オセルタミビル（タミフルR）の乳児への投与

乳児への投与をおこなうと回答した割合は56.6%(543/960)で、その9割以上が投与に際して親（保護者）の同意を確認していた(505/543)。

### (4) インフルエンザと診断した場合の併用薬剤

前述の基準によりインフルエンザと診断した児に対して抗菌薬を併用すると回答した医師は16%(156/972)、解熱薬を併用すると回答した医師は91%(889/976)であった。なお、解熱薬の選択に関してはアセトアミノフェンが主体で、ジクロフェナクナトリウムとメフェナム酸を使用すると回答した医師はそれぞれ1名ずつであった。

## 考察

小児医療最前線でのインフルエンザに対する診断と治療は、迅速診断技術の進歩や抗インフルエンザ薬ドライシロップ製剤の普及などにより大きく変化しつつある。診断の基準となる症状に加えて迅速診断法で診断が確定されることにより抗菌薬の併用率は低下することは容易に推測され、今回の調査でも抗菌薬の併用率は低値を示した。また、併用される解熱薬ではジクロフェナクナトリウム・メフェナム酸・アスピリンの危険性が十分に認識されていることが明らかになった。一方、乳児へのオセルタミビル（タミフルR）の投与については、半数以上の医師が親（保護者）の同意を得た上で実施している実態が明らかとなり、その有用性ならびに安全性に関する再評価を今後速やかにおこなう必要がある。

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）

平成 15 年度研究報告

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究(H15-リスク-004)

(主任研究者)大西鐘壽(香川医科大学名誉教授、高松短期大学教授)

小児医薬品調査研究班による研究報告書

#### 17. 日本小児東洋医学会

研究課題 五苓散注腸あるいは坐薬の臨床応用に関する研究

(小児医薬品調査研究班代表専門委員)

宮川三平 (東京女子医科大学腎臓小児科講師)

#### 研究要旨

今回、日常臨床上多く見られる小児の嘔吐に対する五苓散注腸あるいは坐薬の臨床応用についてアンケート調査を実施した。対象は、小児東洋医学会会員 489 名である。回答者は 286 名で回収率 59%であった。回答した小児東洋医学会会員の内、五苓散注腸あるいは坐薬につき 79%が知っているとして解答し、その 41%が五苓散注腸あるいは坐薬の臨床経験があると回答した。その臨床効果は概ね良好であり有害事象は認められなかった。また五苓散注腸あるいは坐薬の知識のある小児東洋医学会会員の 97%がその市販化を望んでいるとして解答した。

#### A. 研究目的

従来、小児の嘔吐に対しては、ドンペリドン(ナウゼリン®)坐薬が臨床で使用されている。しかしながら、その効果が十分でなく輸液を余儀なくされるケースもある。一方、東洋医学においては、古くから利水剤（西洋医学的には水分・電解質調節薬と考えてよい）の代表である五苓散の注腸あるいは坐薬を小児の嘔吐に用いていた歴史がある。今回我々は、五苓散の注腸あるいは坐薬の臨床応用が妥当かどうかを検討するために、アンケート調査を実施した。

#### B. 研究方法

対象は、小児東洋医学会会員 489 名とした。質問紙、別のごとくである。アンケー

ト実施期間は、2003 年 10 月～2003 年 12 月であった。

#### C. 研究結果

図—1 の如く小児の嘔吐に五苓散注腸坐薬の効果が期待されていることをご存知ですかの質問に、79%(227 名)の小児東洋医学会会員が「はい」と解答した。そして、はいと解答した 41%(94 名)の小児東洋医学会会員は五苓散の注腸または坐薬の投与した経験が「あり」と解答した。

五苓散の注腸または坐薬の投与した経験が「あり」と解答した 94 名の小児東洋医学会会員に対して、投与方法の質問をした。結果として、図—2 の如く五苓散の注腸が 81 名(内 11 名は五苓散坐薬の経験も