

	<p>ミビルの安全性と有効性について、データはない。</p> <p>相互作用：</p> <p>オセルタミビルはタンパク結合率が低く、その代謝には CYP450 やグルクロニダーゼ系が関与しないことから、これらのメカニズムを介した臨床的に重大な薬物相互作用が起こる可能性は低いことが示唆される。</p> <p>腎機能が正常な患者では、プロベネシドを併用する際に用量の調整は必要ない。腎尿細管分泌のアニオン型経路を強力に阻害するプロベネシドを併用すると、オセルタミビル活性体の暴露量が約 2 倍に増加する。オセルタミビルは、同じ経路で排泄されるアモキシシリンとの間で薬物動態学的相互作用がみられないことから、この経路での薬物相互作用は弱いことが示唆される。</p> <p>腎尿細管分泌過程での競合を介した臨床的に重要な薬物相互作用は起こりにくいと考えられる。その理由は、これらの薬の多くで知られている安全性域、活性代謝物の排泄特性（糸球体濾過、アニオン型尿細管分泌）及びこれらの経路での排泄能に基づくものである。ただし、治療域が狭い同経路で排泄される薬物（クロルプロバミド、メトトレキサート、フェニルブタゾンなど）を服用している被験者にオセルタミビルを処方する際には、注意が必要である。</p> <p>パラセタモール、アセチルサリチル酸、シメチジン、あるいは制酸薬（水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム）とオセルタミビルを併用した場合に、オセルタミビルあるいは活性体との間に薬物動態学的相互作用は認められていない。</p> <p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与：</p> <p>妊婦でオセルタミビルを使用した場合の十分なデータは得られていない。動物実験では、妊娠動物、胎芽／胎仔期あるいは出生後の発達について、直接、間接的な有害作用は示されていない。母体に与える有益性が胎児に与える危険性を上回ると判断される場合以外は、妊婦にオセルタミビルを使用すべきではない。</p> <p>授乳中のラットでは、オセルタミビルと活性代謝物が母乳に移行する。オセルタミビルあるいは活性代謝物がヒトの母乳に移行するか否かは分かっていない。母体に与える有益性が乳幼児に与える危険性を上回ると判断される場合以外は、授乳期間中にオセルタミビルを使用すべきではない。</p> <p>運転あるいは機械操作能力に与える影響：</p> <p>タミフルが運転あるいは機械操作能力に影響を与えることは知られていない。</p>
Cochran Review の評価 (全文は資料として別添)	1 歳未満のデータなし
Cochran 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
上原すゞ子／砂川慶介：小児呼吸器感染症 診療ガイドライン 2004 (日本小児呼吸器疾患学会 日本小児感染症学会 編、協和企画), 2004;P. 59-60	<p>治療：1 回 2mg/kg、1 日 2 回 5 日間内服すると、主要症状を 1 日以上短縮する。1 歳未満の乳児における安全性は確立されていない。</p> <p>副作用として、軽度な悪心・嘔吐、下痢などの消化器症状がある。</p> <p>耐性ウイルスの発現は 5~10%とされている。</p> <p>予防：インフルエンザを発症している患者がウイルスを放出している間に、その同居家族または共同生活者はインフルエンザの罹患リスクを減少させることがオセルタミビルの予防投与の臨床的意義と考えられる。2007 年 7 月にリン酸オセルタミビル(タミフルカプセル 75)の効能・効果の追加が承認された。</p> <p>対象：インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家</p>

	<p>族又は共同生活者で、65 歳以上の高齢者および 13 歳以上のハイリスク疾患患者《慢性呼吸器疾患 (COPD)、気管支喘息、慢性気管支炎、肺結核など)、または慢性心疾患患者、(心不全、弁膜症、心筋梗塞など)、代謝性疾患患者 (糖尿病等)、腎機能障害患者》</p> <p>用法・用量：インフルエンザ感染症患者と接触後 2 日以内に、本剤を 1 回 75mg、1 日 1 回、7～10 日間の経口投与。</p> <p>注意事項： (1)本剤の予防投与は「いつでも誰でも」が対象でないこと、インフルエンザウイルス感染症患者と接触後も短期間の予防投与であることを十分に注意する。 (2)「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の予防」を目的として本剤を使用した場合、保険給付の対象外となる。 (3)『タミフルドライシロップ 3%』の予防投与は認められていない。</p>
MMWR Recommendations and Reports May 28, 2004/53 (RR06);1-40 Prevention and Control of Influenza	<p>CDC の推奨薬剤として表 7 に記載あり。</p> <p>治療 (1 歳以上)</p> <p>15kg 以下の小児：30mg を 1 日 2 回 15-23kg の小児：45mg を 1 日 2 回 24-40kg の小児：60mg を 1 日 2 回 40kg 以上の小児：75mg を 1 日 2 回</p> <p>予防 (13 歳以上)</p> <p>75mg を 1 日 1 回</p>
Sanford Guide 34Education Guide to Antimicrobial Therapy 2004:111 表 14A(8)	<p>発熱、咳嗽が出現し、地域でインフルエンザの流行があり、発熱 48 時間であれば、以下の処方を検討する：</p> <p>インフルエンザ A 型及び B 型： 75mg 経口 1 日 2 回・5 日 (1～12 歳の小児の治療として、2mg/kg 総計 75mg までを 1 日 2 回・5 日が認可されている)</p> <p>インフルエンザ A 型及び B 型の予防： ワクチン投与をし、≥ 13 歳なら市中の流行がピークの時期には、75mg 経口 1 日 1 回。(同様の対象には予防接種推奨を考慮)</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
	1 歳未満のデータなし
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、 発行年など	記載内容のサマリー
	1 歳未満のデータなし
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、	記載内容のサマリー

発行年など		
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		
開発が行われなかった理由		
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
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

1歳未満インフルエンザ罹患乳児へのタミフルドライシロップ投与に関する後方視的検討

分担研究者 日本外来小児科学会 田原 卓浩 たはらクリニック院長

研究要旨 2003～2004年のインフルエンザ流行期にタミフルドライシロップを投与された乳児771名を対象として患者背景、治療経過、副作用、有害事象について調査したところ、タミフルドライシロップ投与との関連性が疑われる副作用として嘔吐・下痢・低体温などが挙げられたがいずれも軽快した。後方視的検討ではタミフルドライシロップ投与の乳児へ及ぼす危険性は高くないと考えられるが、今後前方視的検討を含めて有用性・安全性の評価を慎重にする必要がある。

研究協力者

阿部 敏明（日本小児感染症学会）
杉浦 壽康（名古屋市立大学小児科同門会）
石川 洋一（小児薬物療法データネットワーク研究班）
中村 秀文（小児薬物療法データネットワーク研究班）
伊藤 雄平（日本外来小児科学会）

A. 研究目的 タミフルドライシロップ（以下、調査薬）の用法及び用量の確立していない1歳未満のインフルエンザ罹患乳児への投与状況および調査薬投与後の有害事象、副作用等の発現状況などを把握することを目的とする。

B. 研究方法

（1）小児科関係4団体^{注1}の協力の下、2003年～2004年のインフルエンザシーズンに調査薬を投与された1歳未満のインフルエンザ罹患乳児を対象に後方視的に調査を実施した。

注1：日本外来小児科学会

日本小児感染症学会

名古屋市立大学小児科同門会

厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究」研究班

（2）本調査への協力を受諾された各医療機関において、インフルエンザ患者が来院していた期間（「12月～3月」など）を抽出対象期間と設定し、当該期

間中に受診した1歳未満のA型又はB型インフルエンザウイルス感染症罹患乳児^{注2}のうち、調査薬を投与した乳児をリストアップする。

注2 臨床症状のみで診断されていた場合も含めた。

（3）リストアップした乳児について、患者背景、治療経過、有害事象の有無等を調査票に記入する。その際、有害事象の有無等については、再来などによりカルテから調査薬投与後の乳児の状況が確認できた症例についてはその内容等を記入するが、カルテから確認できなかった症例については、電話または手紙等の方法により当該乳児の保護者またはその家族から投与後の乳児の状況について確認し調査票に記入する。

（4）収集した調査票から患者背景、有害事象の発現状況、副作用の発現状況などを集計し検討した。

C. 研究結果

（1）調査施設数および症例構成

調査への協力を受諾された165施設から834症例分の調査票を収集した。

834例のうち、1歳以上、有害事象未確認等の理由により63例を除外し、771例（157施設）を集計対象症例とした。

なお、除外症例63例中3例に発疹、嘔吐、低体温 各1件の有害事象が認められ、いずれも軽微であった。発疹は調査薬との関連性が否定できないものであった。

(2) 患者背景

背景要因においては、性別は男 52%、女 48%、月齢は9~11 か月 53%、6~8 か月 28%、体重は8kg以上11kg未満74%、8kg未満19%、11kg以上4%、ワクチンは接種無し78%、有り8%、ウイルス検査はA型62%、B型2%、A型またはB型12%、陰性6%、投与日数は5日37%、3日32%、4日22%、1日平均投与量は4mg/kg74%、4mg/kg未満18%、4mg/kg超6%などであり、「月齢9~11 か月」、「体重8kg以上11kg未満」、「ワクチン接種無し」、「ウイルス検査A型」、「投与日数5日間」、「1日平均投与量4mg/kg」が各要因の主要な割合を占めた。

(3) 有害事象の発現状況および発現時期

集計症例771例において有害事象の発現率は5.3%(41/771例)、発現件数は51件であり、器官分類別では、胃腸障害2.5%(19例)、神経系障害、皮膚および皮下組織障害各0.8%(6例)、感染症および寄生虫症、全身障害および投与局所様態各0.4%(3例)、代謝および栄養障害、精神障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害各0.3%(2例)、臨床検査0.1%(1例)であった。

有害事象の種類は下痢15件、嘔吐6件、発疹4件、軟便、痙攣各3件、食欲不振、不機嫌、低体温各2件、鼻咽頭炎、急性中耳炎、肺炎、易興奮性、熱性痙攣、嗜眠、傾眠、咳嗽、呼吸不全、湿疹、丘疹、発熱、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各1件であり、重篤な有害事象は痙攣2件、熱性痙攣、呼吸不全各1件であった。そのうち、呼吸不全1例は死亡例であった。

また有害事象は、調査薬投与開始から3日目以内に66.7%(34/51例)が発現しており、重篤な有害事象は2日目以内に発現していた。また4日目以降に初めて発現した有害事象は、発熱、鼻咽頭炎、肺炎、傾眠、丘疹の4件であった(表1)。

(4) 副作用の発現状況および発現時期

集計症例771例において調査薬との関連性が否定されなかった「副作用」の発現率は

3.2%(25例)、発現件数は31件であり、器官分類別では、胃腸障害2.2%(17例)、神経系障害、皮膚および皮下組織障害、全身障害および投与局所様態各0.3%(2例)、精神障害、臨床検査各0.1%(1例)であった。副作用の種類は下痢13件、嘔吐5件、軟便3件、低体温2件、易興奮性、不機嫌、嗜眠、傾眠、発疹、丘疹、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各1件であったが、重篤な副作用はなかった。

また副作用は、調査薬投与開始から3日目以内に71.0%(22/31例)が発現していた。4日目以降に初めて発現した副作用は、傾眠、丘疹の2件であった(表2)。

(5) 精神障害、神経系障害の有害事象の発現状況

本調査実施の発端となった「動物実験でみられた高濃度の脳内移行」から推測される有害事象として、精神障害、神経系障害について検討した。

これらに分類される有害事象の発現数は8例、9件であり、種類は痙攣3件、不機嫌2件、熱性痙攣、易興奮性、嗜眠、傾眠各1件であった。このうち調査薬との関連性が否定されなかった有害事象(=副作用)は、易興奮性、不機嫌、傾眠、嗜眠各1件(計4件)でいずれも軽微であった。また、調査薬との関連性が否定された有害事象は、痙攣3件、不機嫌、熱性痙攣各1件(計5件)であり、このうち痙攣2件、熱性痙攣1件が重篤であった。重篤な3例については、熱性痙攣の1例は水痘症を合併しており主治医はそれを要因と判断している、痙攣の1例は調査薬投与前より熱性痙攣がみられた症例であり主治医も発症要因として熱性痙攣をあげている、もう1例の痙攣は特に合併症は無く主治医はインフルエンザの悪化と判断していた、という状況であった。

(6) 臨床経過(発熱の回復までの期間)

受診時の体温が38.5℃以上であった症例の体温が37.4度以下まで回復するまでの時期を集計した。集計に際しては投与前後の体温デー

タの無かった症例、受診時体温が38.4℃以下の症例を除外した。

集計対象となった271例の回復時期は、2日目まで62% (167例)、3日目まで88% (238例)、4日目まで93% (251例)であった。また解熱薬併用有無別でみると、併用無し症例196例では2日目まで67% (132例)、3日目まで89% (175例)、4日目まで93% (183例)、併用有り症例75例では2日目まで47% (35例)、3日目まで84% (63例)、4日目まで91% (68例)であった。

D. 考察

2004年1月、ラットによる動物実験で調査薬の高濃度の脳内移行により死亡がみられたとのデータに基づき米国の調査薬販売会社が米国の医療従事者にドクターレターを発信し、それに基づき日本の調査薬販売会社から国内の医療関係者に「調査薬の1歳未満乳児への投与を控える」よう要請があった。この要請に対し日本小児科学会としては1歳未満の乳児に関する調査の必要性を唱え、2003年～2004年のインフルエンザシーズンに調査薬を投与された1歳未満の乳児を対象として後方視的な調査を行った。

その結果、小児科関係4団体に所属する医師の157施設から771例の症例情報を収集した。

インフルエンザ罹患乳児のプロファイルとしては、月齢9～11か月、体重8kg以上11kg未満、ワクチン接種無し、ウイルス検査A型、投与日数5日間、1日平均投与量4mg/kgという要因の症例が多かった。1歳未満ではワクチン接種乳児は少なく、罹患は9～11か月といった月齢児に多かった。また、調査薬の投与方法としては多くは小児(1歳～14歳)の用法・用量(投与日数5日間、1日平均投与量4mg/kg)に倣って投与されていたようであった。

有害事象発現率は5.3%(41例)、発現件数は51件であった。重篤な有害事象として痙攣2件、熱性痙攣、呼吸不全各1件がみられたが、主治医によればいずれも調査薬との関連性は

否定された。

副作用発現率は3.2%(25例)、発現件数は31件であった。重篤な副作用はみられなかった。

有害事象、副作用ともに発現時期は調査薬投与開始から3日目以内の発現が約70%を占めており、重篤な有害事象は2日目以内に発現していた。インフルエンザの症状が強くあらわれる時期でもあり、現時点で調査薬との関連性を推測することは困難である。

また、本調査実施の発端となった「動物実験でみられた高濃度の脳内移行」から類推される精神障害、神経系障害に分類される副作用は、易興奮性、不機嫌、傾眠、嗜眠各1件(計4件)でいずれも軽微であった。一方、調査薬との関連性が否定された有害事象は、痙攣3件、不機嫌、熱性痙攣各1件(計5件)で痙攣2件と熱性痙攣1件が重篤であったが、主治医によりそれぞれ調査薬以外の要因、すなわち合併症あるいはインフルエンザの悪化があげられており調査薬との関連性は推測されなかった。

一方、発熱が回復するまでの期間の集計では、解熱薬併用の有無にかかわらず調査薬投与開始3日目までに9割近くの症例で発熱(37.4℃以下)がみられた。

本調査では重篤な有害事象はみられたものの調査薬について安全性上、特に問題となる情報は得られず、インフルエンザ罹患乳児に対する調査薬の投与の危険性は高くないと推測されるが、今後前方視的調査も含めて慎重に評価する必要があると考える。

E. 結論

2003年～2004年のインフルエンザシーズンにおいて1歳未満のインフルエンザ罹患乳児へ調査薬を使用した情報を後方視的に収集した結果、安全性上特に問題となる情報は収集されなかった。

しかしながら、本調査は緊急的な対応として後方視的な方法で実施したものであり、本調査の結果のみでは調査薬の安全性については言及でき

ない。今後、前方視的調査を行い、さらなる情報収集により調査薬の安全性を慎重に評価すべきであるとする。

表1 有害事象の発現時期一覧

	発現時期 (日目)								計
	投与前	1	2	3	4	5	6	7	
胃腸障害		4	9	2	4	1	3	1	24
下痢		2	4	2	3	1	2	1	15
軟便		1	1		1				3
嘔吐		1	4				1		6
全身障害および投与局所様態			2		1				3
低体温			2						2
発熱					1				1
感染症および寄生虫症				1	2				3
鼻咽頭炎					1				1
急性中耳炎				1					1
肺炎					1				1
臨床検査				2					2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ [*] 増加				1					1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [*] 増加				1					1
代謝および栄養障害	1				1				2
食欲不振	1				1				2
神経系障害		2	3		1				6
痙攣		2	1						3
熱性痙攣			1						1
嗜眠			1						1
傾眠					1				1
精神障害	1			2					3
易興奮性				1					1
不機嫌	1			1					2
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2							2
咳嗽		1							1
呼吸不全		1							1
皮膚および皮下組織障害			1	2	2		1		6
湿疹				1					1
発疹			1	1	2				4
丘疹							1		1
計	2	8	15	9	11	1	4	1	51

表2 副作用の発現時期一覧

	発現までの日数 (日目)						計
	1	2	3	4	5	6	
胃腸障害	4	8	2	3	1	3	21
下痢	2	4	2	2	1	2	13
軟便	1	1		1			3
嘔吐	1	3				1	5
全身障害および投与局所様態		2					2
低体温		2					2
臨床検査			2				2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ [*] 増加			1				1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [*] 増加			1				1
神経系障害		1		1			2
嗜眠		1					1
傾眠				1			1
精神障害			2				2
易興奮性			1				1
不機嫌			1				1
皮膚および皮下組織障害			1			1	2
発疹			1				1
丘疹						1	1
計	4	11	7	4	1	4	31

プライオリティリスト刷新のためのカテゴリー別適応外医薬品リスト

- 1) 海外で承認されている、あるいは海外で治験中であるが、まだ国内に製剤がない医薬品 なし
- 2) 海外で承認されている临床上不可欠な比較的古い医薬品で国内に製剤がない なし
- 3) 試薬を転用している医薬品、施設で化学合成している医薬品など なし
- 4) 剤形変更をして投与している医薬品（脱カプセル、錠剤つぶし、静注製剤の経口投与など） なし
- 5) 内に医薬品はあるが、小児（あるいは特定の年齢群）の必要な適応（以下新規適応）がないもの
 - ア) 小児（あるいは特定の年齢群）の他の適応はある（用量や安全性の評価がある程度されている）
 - ① 成人や他年齢群でも新規適応がない：ミノサイクリン（→マイコプラズマ）
アジスロマイシン（→百日咳、クラミジア）
 - ② 成人や他年齢群では新規適応がある：なし
 - イ) 小児（あるいは特定の年齢群）の他の適応もない
 - ① 成人や他年齢群でも新規適応がない なし
 - ② 成人や他年齢群では新規適応がある：クラリスロマイシン 200mg 錠
- 6) 国内に医薬品はあるが、小児（あるいは必要な年齢群）の用量が不明瞭なもの
 - ア) 海外の添付文書でも明確な用量記載がない なし
 - イ) 海外の添付文書では明確な用量記載がある なし
- 7) 小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎて
いるもので、保険で査定される可能性が比較的高い等の問題があるもの
タミフルドライシロップ（→乳児への投与）
- 8) 「小児での安全性が確立していない」等の不適切な記載があるものの、保険で査定などの
問題のおきていないもの
アセトアミノフェン坐剤の用法
「通常1日1回」（現行）

五苓散注腸あるいは坐薬の臨床応用に関する研究

分担研究者 日本小児東洋医学会 宮川 三平 東京女子医科大学・腎臓小児科・講師

研究要旨 今回は、医師主導型臨床治験に向け、五苓散の経口投与と経直腸投与の体内動態を比較検討した。結果として、五苓散の経口投与で尿量は、以前の報告と同様、45分から約60分間増大し、坐薬でも、投与40分後から約70分間増大した。一方、沢瀉由来の alisol とと思われる成分など、いくつかの成分が、効果とほぼ平行して血中濃度が上昇し、有効成分の一端を担っているものと考えられた。

A. 研究目的

五苓散は、代表的な、体内の水分の偏在を是正する利水薬として、浮腫や嘔吐などに広く用いられている。朮、桂枝、沢瀉、茯苓、猪苓の五味より成り、桂枝が重要だとの報告（丁ら、1985）はあるが、利水作用を持つ有効成分や作用機序などの詳細は全く明らかになっていない。この五苓散は、小児の嘔吐に対して頻用されているが、嘔気のために服用が困難なことも少なくなく、臨床的には注腸投与もなされている。しかし、経口投与との同等性や、当然ながら成分の動態なども明らかにはされていない。そこで、今回、五苓散の投与経路による利尿効果の違いの検討や、有効成分の探索とその動態などに関する研究に着手した。そこで、五苓散を湯液と肛門坐薬の形で成人男子に投与し、その成分の血中濃度を検討した。

B. 研究方法

ツムラ（東京）より購入した刻み生薬を、ツムラのエキス剤の生薬比率で60分間煎じ、煎液をガーゼで濾過後、1回分毎に分注し、凍結乾燥し、 -80°C で保存した。経口投与に際しては、用時、200mLの 50°C の白湯で溶解し、服用した。一方、直腸投与には、1mLの湯に溶解し、ホスコ S-55（丸石製薬、東京）と混合して坐薬に形成した。被験者は共同研究者である57歳男性である。一夜絶食後、早朝に五苓散を内服し、経時的に採血した。血清2mLに内部標準物質として 3.0μ

g/mL インドメタシン水溶液 $200\mu\text{L}$ を添加した後、10mLのエタノールを加え、遠心して蛋白質などの沈殿物を除去し、蒸発乾固させた。蒸発乾固物にHPLC移動相溶液である80%アセトニトリル-10mM 磷酸緩衝液混液（1:1） $100\mu\text{L}$ を加え、10分間振盪し、抽出液を $11,500\times\text{g}$ にて $0.2\mu\text{m}$ フィルターを用いて遠心濾過し、試料とした。この試料を、NANOSPACE SI-1 高速液体クロマトグラフ（資生堂、東京）を用い、分析した。カラムとしては、CAPCELL PAK C18UG-120（ $1.5\text{mm}\phi\times 250\text{mm}$ 、資生堂）を用い、 40°C 、流速毎分 $100\mu\text{L}$ で分析した。薬効は、ソリタ T3 を点滴し、2時間後に尿路にカテーテルを挿入し、薬物を投与し、尿量の変化を経時的に追跡した。

C. 研究結果

その結果、尿量は、以前の報告と同様、経口投与で45分から約60分間増大し、坐薬でも、投与40分後から約70分間増大した。一方、沢瀉由来の alisol とと思われる成分など、いくつかの成分が、効果とほぼ平行して血中濃度が上昇し、有効成分の一端を担っているものと考えられた。その濃度は、坐薬のほうがやや速く高まり、また、相対濃度も高く、持続されることが明らかとなった（図-1）。投与後2時間40分後までのAUC（曲線下面積）は、坐薬のほうが33%多かった。以上の結果は、大きな差はないものの、坐剤の吸収効率がやや高いことを示唆

している。

D. 考察

漢方薬中の主な成分の多くは、配糖体と呼ばれる糖の結合した化合物である。ところが、配糖体は糖が付いているために水溶性が高く、磷脂質でできた細胞膜を通ることができないものが多く、経口投与してもそのままでは吸収されないものが多い。配糖体は通常、盲腸に到達し、圧倒的な菌叢に遭遇した上で、その中の発酵菌によって糖がエネルギー源として奪われ、その結果、脂溶性が高まって吸収される。したがって、下部消化管にまで到達されないと吸収されないことから、配糖体のアグリコン（糖のとれたもの）が血中に出現し、効果を出すには、少なくとも6時間程度を要することになる（板谷ら、2000）。ところが、五苓散は、成人男子での検討で、経口投与後、50分から約50分間、尿量を変化させる（友金ら、1981）ことから、その成分は比較的速く吸収されており、配糖体のような腸

内菌によって変化を受けた上で吸収される成分だとは考えがたい。また、直腸内投与では、通常は吸収されない配糖体もそのまま、個人差なく、吸収される（川田ら、2002）ことから、新しい投与経路として有用だと考えられる。そこで、生理食塩水を点滴し、尿中への水分の排泄を平衡させた家兎に、五苓散やその構成生薬の抽出物を静脈内投与した結果、沢瀉由来の成分（成分名と構造は現在検討中）が五苓散の利尿作用に重要な役割を果たしていることが明らかになった（熊谷ら、2005）。

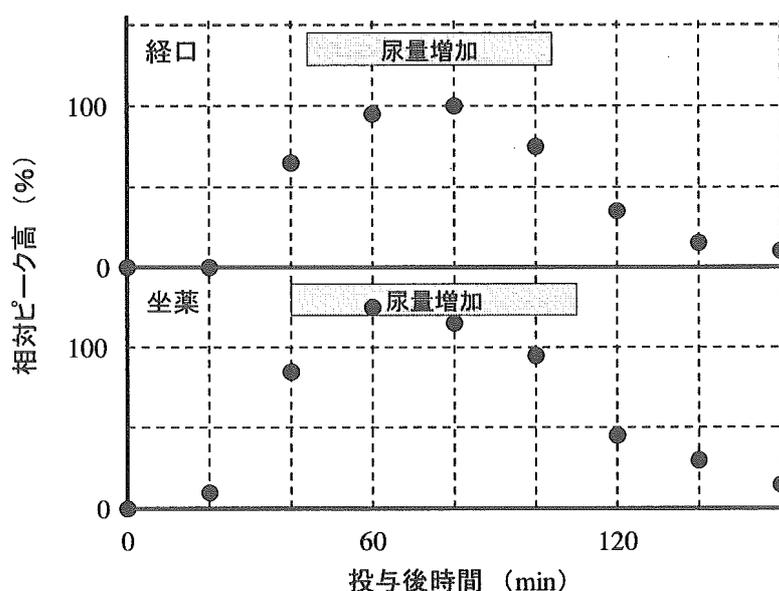
今後、一方では基礎の立場から、重要な有効成分を確定し、その測定法を確立するとともに、直腸からの吸収の違いの機序を明らかにしていきたい。他方、臨床的には、さらに例数を増やすとともに、小児でも治験と動態の検討をし、適正な使用方法を確立したいと考えている。

E. 健康危険情報

特になし。

図-1

経口と坐薬での五苓散投与時のある成分の血中動態



小児が摂取する各種サプリメントが心身に及ぼす影響に関する研究

分担研究者 日本小児運動スポーツ研究会 村田 光範 和洋女子大学大学院総合生活研究科教授

研究要旨 小児が摂取するサプリメントとドーピングとの関連性を検討するために、スポーツ少年団に所属する小児および指導者・保護者を対象としたアンケート調査を実施した。その結果、小児のドーピングの認識が低いことから、スポーツ活動をする子どもを中心に、サプリメントやドーピングに関する正しい情報を提供する必要性が明らかとなった。

A. 研究目的

スポーツ競技に参加する人達に対してドーピング検査を行うことが国際的な慣例になってきている。また、平成 15 年秋の静岡国体からドーピング検査が行われていて、対象者に中学 3 年生以上 20 歳未満のものが含まれている。特殊患者ではないが、20 歳未満のスポーツ活動をする小児について通常に処方される医薬品のドーピング効果に注意することは重要である。以上のことを検討する第一段階として、小児が摂取するサプリメントを取り上げ、効果は別として、意識の上でのドーピングとの関連性を検討した。

B. 研究方法

全国 47 都道府県にあるスポーツ少年団から無作為に抽出した団員 2,304 名（平均年齢 10.3 ± 2.2 歳、平均活動年数 2.7 ± 1.9 年）および指導者・保護者 2,929 名を対象とし、アンケート調査を実施した。

（倫理面への配慮）

インフォームドコンセントを得た後、実施した。

C. 研究結果

サプリメントを摂取している団員は 17.6%、摂取させていると回答した指導者・保護者は 20.6%であった。そのうち、団員については、サプリメント摂取を家族にすすめられた者が

36.4%で、自分自身で摂取している者が 34.0%、TV や雑誌などの情報源により摂取している者が 13.6%であった。また、現在は摂取していないが、興味がある、あるいは将来的には摂取を考えている団員は 28.5%、指導者・保護者は 23.5%であった。また、サプリメント摂取が小児に必要であると考えている指導者・保護者は 57.7%と半数以上を占めた。その理由としては、栄養補給や食事の代用といった栄養に関する理由や、疲労回復、体力増強などのスポーツに関する理由が挙げられた。

ドーピングという言葉を知っている者の割合は、団員では 41.8%、指導者・保護者では 94.6%であった。強くなる、あるいは上手になる薬があったら使いたいと回答した団員は 29.7%で、使わせたいと回答した指導者・保護者は 8.5%であった。わからないと回答した団員は 16.6%、指導者・保護者は 14.7%であった。どのような効果があれば使いたいかと質問した結果、団員では体力に関する効果、背が伸びる効果がそれぞれ 26.6%と最も多く、次いで体調に関する効果が 12.7%、やせる効果が 8.9%、栄養に関する効果が 7.6%、怪我に関する効果、睡眠に関する効果がそれぞれ 5.1%、精神力に関する効果、副作用がないものがそれぞれ 3.8%であった。一方、指導者・保護者では、疲れが早く取れる効果が 28.2%と最も多く、次いで体調がよくなる効果が 24.8%、強くなる効果が

13.0%、体脂肪が減る効果が9.0%、筋肉が増える効果が8.5%、上手になる効果が5.6%であった。その他には、持久力を強化するもの、などという回答がみられた。

D. 考察

アンケート結果において、対象者の2割以上がサプリメントを摂取している、あるいは摂取させているという回答をしており、サプリメント摂取が定着化しつつあると考えられた。摂取の理由は、食事で不足した栄養素の補充目的や、疲労回復や筋力増強など、いわゆるドーピング敵な意味合いの目的であった。サプリメントは単一もしくは複数の栄養素を高密度に含んでおり、摂取量には注意しなければならない。

さらに、ドーピングという言葉を知らない団員が半数以上を占めたことから、年齢による理解の難しさもあるものの、ドーピングの意味や禁止理由、禁止物質に関し、指導者や保護者からの教育体制を確立する必要性が考えられた。ドーピング検査の過程には、摂取した薬剤やサプリメントの申告があることから、スポーツ競技を行うにあたって、薬剤やサプリメントの摂取には注意が必要である。以上のことを含め、スポーツ活動を行う小児に対して、サプリメント摂取やドーピングに関する正しい情報を提供し、その効果や栄養学的問題、さらにアンチ・ドーピング対策を含めた、ジュニア期からの教育・指導を早急に行う必要性が明らかとなった。

E. 結論

スポーツ活動を行う小児に対して、サプリメント摂取やドーピングに関する正しい情報を提供する必要がある。現在、国体をはじめとして、子どもが参加するスポーツ競技において、ドーピング検査が行われる方向で検討されているので、小児科医も処方の際に薬剤のもつドーピング効果を考慮しなければならない場合があることに注意すべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

杉浦令子、村田光範、中原凱文、原田研介、富田寿人、筒井孝子、徳山勝也、中島宣行、小寺重利、岩田史昭：ジュニア期スポーツにおけるサプリメント摂取の現状とその影響. 和洋女子大学紀要（家政系編）、44、75-80（2004）

2. 学会発表

杉浦令子、村田光範：ジュニア期スポーツにおけるサプリメント摂取の現状とその影響. 日本臨床スポーツ医学会誌、12（4）、S112（2004）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし。

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

分担研究者 日本小児救急学会 阪井 裕一 国立成育医療センター救急診療科医長

研究要旨 小児の心肺蘇生の国際標準ガイドラインの一環として推奨されているアミオダロンの注射薬は、我が国では未だ使用できない。今年度、国立成育医療センターICUで遭遇した重症不整脈患者は5名（4名死亡）で、いずれもアミオダロン静脈内投与の適応と考えられた。我が国でもアミオダロンの静脈内投与を行い、それを通じて国際ガイドラインの検証、改訂に貢献すべきである。また、このような小児救急・集中治療領域における薬物治療の問題点を探り、改革方法を検討する必要がある。

A. 研究目的

2000年に改訂された小児の心肺蘇生法の国際ガイドライン(Pediatric Advanced Life Support)では、蘇生時の心室性不整脈に対してアミオダロンの注射剤が採択されているが、我が国では未だ使用できない。本研究は、我が国でも小児患者に対するアミオダロンの注射剤の使用を可能とするための基礎となる資料を作成し、小児救急・集中治療領域の薬物の問題を解決するための方向付けをすることである。

B. 研究方法

国立成育医療センターICUに2004年4月から2005年3月までに入院し、重症の心室性不整脈を呈し薬物治療を受けた患者において、使用された薬剤と患者の転帰を調査した。ここで重症の心室性不整脈とは、通常のリドカインの静脈内投与でも不整脈が治まらず、ピルジカニドやニフェカラントといった他の抗不整脈剤の使用を余儀なくされたものとした。

（倫理面への配慮）

カルテの記載内容を検討、記載する際に、患者の個人情報特定されないよう厳しく配慮した。

C. 研究結果とD. 考察

対象患者は5名であった。以下の表に概要を示す。これより、小児や小児期に心臓の手術を受けた成人でアミオダロンの注射剤の適応となる患者が存在することが明確になった。また、重症の不整脈での死亡率が高いことも示された。

患者	年齢	性別	疾患	使用した抗不整脈薬	転帰
1	6か月	女	左冠動脈肺動脈起始症	リドカイン	死
2	4歳	女	心筋炎	リドカイン	死
3	6歳	女	心筋炎疑い	リドカイン、ピルジカニド	死
4	26歳	男	フォンタン術後	リドカイン、ピルジカニド、ニフェカラント、アミオダロン（経口剤）	生
5	26歳	女	フォンタン術後	リドカイン	死

D. 考察

従来標準化が難しいとされてきた心肺蘇生においても、証拠に基づいた国際標準ガイドラインが作成されている。我が国にはそのガイドラインを検証し、改訂へ参加することが求められている。そのためには国内でも海外の先進諸国と同様の薬物療法を行える環境があることが必須であるが、残念ながら現状はそうではない。心肺蘇生時の心室性不整脈に対するアミオダロン静脈内投与がその一例である。今回の研究で明らかのように、小児においても（あるいは、先天性心疾患を持ち成人期に達した患者においても）、従来の抗不整脈では救命できず、国際ガイドラインに沿ってアミオダロンの適応となる患者は少なからずいる。また、そのような国際標準に沿った診療のもとに臨床研究を積み重ね、国際ガイドラインの検証、改訂に貢献することが、先進国としての我が国の責務であろう。

E. 結論および今後の展望

小児救急・集中治療領域で国際標準の診療を行うために、現状の薬物治療の問題点を探り、改革方法を検討する必要がある。我が国でもアミオダロンの注射剤を使用できるようにすることは、その一例である。

来年度は、日本小児救急医学会に薬事委員会を設立し、学会員を通してこのような問題点を探る体制を整備して、我が国の小児薬物治療の改善に寄与したい。

研究成果の刊行に
関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
月本一郎	急性骨髄性白血病 (AML)	大野竜三編	白血病・悪性リンパ腫治療プロトコール集、改訂版	医薬ジャーナル社	大阪	2003	78-90
佐地勉	肺高血圧の治療, 現況と展望 - sildenafil (PDR5阻害薬) と ET-1阻害薬による ED (endothelial dysfunction) への治療効果 -		Annual Review 循環器 2004	中外医学社	東京	2004	216-221
月本一郎	小児白血病について	国際診断病理センター編	血液のがん—どこまで治るか	医療タイムス社	東京	2004	21-45
月本一郎	小児白血病の疫学	大野竜三、宮脇修一編	白血病の基礎と臨床	医薬ジャーナル社	大阪	2004	70-75
本田雅敬	小児患者に対する透析	透析療法合同専門委員会編	「血液浄化療法ハンドブック改訂第3版」	協同医書出版	東京	2004	336-345
Nakanishi K, Honda M, Yoshikawa Y	Pediatric nephrology around the world	Avner ED, Harmon W, Niaudet P ed.	Japan Pediatric Nephrology 5th Ed.	Lippincott Williams and Wilkins	Philadelphia	2004	1499-1506

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
麦島一郎、月本一郎、他	Diamond-Blackfan 貧血の全国調査—その疫学と治療反応性について—	日小血会誌	17	544-553	2003
和泉徹、磯部光章、河合祥雄、川名正敏、北浦泰、木村一雄、許俊鋭、佐地勉 他	急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン	Circulation Journal	68	1231-1263	2004

佐地勉	循環器疾患 原発性肺高血圧	小児科診療 Q&A	38	106-109	2004
佐地勉、鈴木えり子	高度先進医療における「小児のくすり」	小児内科	36	721-724	2004
佐地勉、小川潔、中川雅生、渡部誠一、西川敏郎、安河内聰、長谷川慶、松裏裕行	新生児・小児心筋炎を識る	Heart View	11	1108-1115	2004
佐地勉、中澤誠、原田研介	Prostaglandin E1-CD(PGE1-CD)の動脈管依存性先天性心疾患への承認	日本小児循環器学会雑誌	20	663-667	2004
佐地勉	クエン酸シルデナフィルの術後肺高血圧への有用性 -梅原論文に対する Editorial Comment	心臓	37	42-43	2004
中澤誠、佐地勉、市田藤子、小山耕太郎、楠田聡、原田研介	先天性心疾患児におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン	日本小児科学会雑誌	108	1548-1551	2004
中山智孝、嶋田博光、高月晋一、星田宏、松裏裕行、佐地勉	在宅における中心静脈カテーテル管理 -小児原発性肺高血圧症 (PPH) 患者さんの事例を中心に-	難病と在宅ケア	10	55-59	2004
佐地勉、中澤誠、原田研介	抗RS ウイルスモノクローナル抗体 palivizumab の先天性心疾患児に対する効果と安全性の調査報告	日本小児循環器学会雑誌	20	45-49	2004
林 北見、大澤真木子	ミダゾラム、リドカインの臨床試験	小児外科	36(7)	917-922	2004
多和昭雄、月本一郎	急性骨髄性白血病のリスク分類に基づいた層別化治療	日小血会誌	18	200-209	2004
月本一郎、徳山美香	小児における ondansetron, granisetron の臨床試験	小児外科	36	929-933	2004
本田雅敬	小児末期腎不全の管理	日本小児科学会雑誌	108	3-11	2004
本田雅敬	小児慢性腎不全患者の総合的治療システムの構築に関する研究	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 (小児難治性腎尿路疾患の早期発見、管理・治療に関する研究) 平成 15 年度総括研究報告書		11-22	2004

本田雅敬	日本小児腎臓病学会 小児腎臓病専門医の適応外使用医薬品の検討	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 (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) 平成 15 年度研究報告書		293-296	2004
小林靖明、長谷川理、本田雅敬	小児 MPGNtypeI における terminal complement complex の臨床的意義	日腎誌	46	19-25	2004
森一越、本田雅敬、石倉健司、幡谷浩史、池田昌弘	心筋症を合併した血管型 HUS の一例	第 4 回透析循環器病研究会 抄録集			2004
幡谷浩史、本田雅敬、池田昌弘、石倉健司、若木均、中島泰志、西尾利之、大迫豊	アンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)・アンギオテンシン II 受容体拮抗剤(ARB)の母胎投与における胎児への合併症について	日本小児腎不全学会雑誌	24	39-41	2004
矢田菜穂子、中西浩一、佐古まゆみ、尾鼻美奈、吉川徳茂、池田昌弘、石倉健司、幡谷浩史、本田雅敬	LDL 吸着療法を施行したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 4 歳症例	日本小児腎不全学会雑誌	24	111-113	2004
池田昌弘、幡谷浩史、石倉健司、若木均、中島泰志、西村玄、本田雅敬	尿毒症性獅子面症 (uremic leontiasis ossea) の 2 症例-腎性骨異常栄養症における顔面・頭蓋骨病変-	日本小児腎不全学会雑誌	24	158-160	2004
槇野博史、重松秀一、城謙輔、田口尚、斉藤喬雄、西慎一、横山仁、服部元史、本田雅敬	腎生検組織標本取り扱い指針案	日腎会誌	46	747-780	2004
日本小児科学会薬事委員会	タミフルドライシロップ 3%の乳児への投与の安全性に関する検討(中間報告)	日本小児科学会雑誌	108	1438	2004
友政剛、小林昭夫、牛島高介 他	小児潰瘍性大腸炎治療指針案	日小児学会誌	108(4)	611-614	2004
西川俊郎、佐地勉、越後茂之、中澤誠、原田研介、馬場清、安井久喬、松田暉、小野安生、	小児期心筋症の全国調査-追跡調査結果-	日本小児循環器学会雑誌	21	55-58	2005

小林俊樹、中西敏雄、福嶋教偉、松下亨、森田茂樹					
向山徳子、有田昌彦、伊藤節子、宇理須厚雄、海老澤元宏、小倉英郎、河野陽一、近藤直実、柴田瑠美子、古庄巻史、眞弓光文	食物に起因するアナフィラキシー症状既往患児の保護者に対するアンケート調査	日本小児アレルギー学会誌	19(1)	96-109	2005
林 北見、大澤真木子	ミダゾラムの効果と問題点	先端医療シリーズ 34 小児科の新しい流れ			2005 in press
Imashuku S, Tsukimoto I, et al	Detection of melodysplastic syndorome/acute myeloid leukemia evolving from aplastic anemia in children,treated with recombinant human G-CSF	Haematologica	88(11)	ECR31	2003
Ohga S, Tsukimoto I, et al	Diamond-Blackfan anemia in Japan: Clinical outcome of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation	Int J Hematol	79	22-30	2004
Onouchi Y, Onoue S, Tamari M, et al (19 th place)	CD40 ligand gene and Kawasaki disease	European Journal of Human Genetics	12	1062-1068	2004
Ishihara N, Yamada K, Yamada Y, et al (26 th place)	Clinical and molecular analysis of Mowart-Wilson syndrome associate with ZFHX1B mutations and deletions at 2q22-q24.1	Journal of Med. Gen.	41, 5	387-393	
Ikeda M, Ito S, Honda M.	Hemolytic uremic syndrome induced by lipopolysaccharide and shiga-like toxin.	Pediatr Nephrol	19(5)	485-489	2004
Tanaka Y, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Honda M.	Cholesterol ester transfer protein in children on peritoneal dialysis.	Peri Dial Int	24	288-286	2004