

では小児より、小児では成人より高用量を必要とすることがあり、より頻繁な観察が必要である。〔成人に比して幼児及び小児における本剤の血中消失半減期は同等又は短いことが報告されている。〔薬物動態〕の項参照〕(5) 低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減じる必要がある。〔低出生体重児及び新生児は各臓器機能が未発達であり、血中の消失時間が長く、また、本剤の呼吸器系への作用に対しても脆弱である。〔薬物動態〕の項参照〕。(註：「小児等への投与」の項には「(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない」と記載されている。)

これらの添付文書は、「小児等に対する用法及び用量は承認されていないが、医師の判断において患者の状態を十分に観察した上で用法及び用量を決定し、副作用の発現に特に注意して慎重に投与するのであれば、小児等に投与することができる」とも読める。しかし、この際の保険給付の有無、副作用による健康被害への救済の有無、医師や薬剤師の責任、企業の責任等については不透明である。

インスリン製剤の添付文書には、成人に対する用法・用量しか記載されていない(成人のみ承認)。しかし、1998年8月、「小児等への投与」の項に「成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変わるので、定期的に検査を行うなどして投与すること」と記載された。このように記載されていても「小児に対する用法・用量が記載されていないので、小児には適応外である」と言えるのであろうか？

なお、この7年の間に追加記載されたものではないが、小児等への投与に際し参考となる用法・用量が記載されている添付文書がある。表5に示した医薬品の中では、例えば、ウインタミン[®]細粒10%の添付文書には、成人に承認された用法・用量に続けて、「参考：小児では、発達段階や症状の程度により、個人差が著しいが、多くの場合1回体重1kgあたり0.5～1mgを、1日3～4回をめどとし、症状の程度により加減する。生後6ヶ月未満の乳児への使用は避けることが望ましい。」と具体的に数値を挙げて記載されている。この記載は、厚生省薬務局安全課長通知(薬安第59号平成9年4月25日)の『『用法及び用量』について』における「重要な副作用又は事故

を防止する上で、用法及び用量、投与期間等、用法及び用量に関連する使用上の注意がある場合には、『用法及び用量に関連する使用上の注意』として本項に続けて、承認内容と明確に区別して記載する。』に基づいて記載されたものであろう。なお、本剤の「小児等への投与」の項には「幼児、小児では錐体外路症状、特にジスキネジアが起こりやすいので、慎重に投与すること。」と記載されている。また、イントラリポス[®]等のダイズ油製剤では、「慎重投与」の項に「低出生体重児」と記載され、「小児等への投与」の項には「(1) 新生児、特に極低出生体重児、呼吸障害、アシドーシスを伴う新生児、生後日数が短い新生児は脂肪処理能力が低いので、次の事項に留意し慎重に投与すること。①投与に際してはできるだけゆっくり、例えば0.08g(10%製剤は0.8mL、20%製剤は0.4mL)/kg/時以下の速度で注入すること。②脂肪処理能力が更に低いと思われる症例においては、血中脂質濃度を測定し、その著しい上昇を認めぬ速度で注入することが望ましい。(2)呼吸障害のある新生児、極低出生体重児で、呼吸障害が増悪したとの報告があるので、観察を十分に行うこと。」と、新生児への投与に際し参考となる投与速度が記載されている。

一方、添付文書の〔薬物動態〕の項に小児患者における体内薬物動態を記載しているものもある。例えば、表5に示した医薬品の中では、ドルミカム[®]注の添付文書には、小児及び新生児患者におけるCL及び半減期(海外試験成績)が記載されており、また注射用ダイアモックス[®]には、小児水頭症患者における体重(kg)あたりの投与量に対する最高血中濃度及び半減期(米国データ)が記載されている。

このように、小児等に対する用法・用量は承認されていないが、参考となる用法・用量を記載している添付文書や用法・用量を判断する上で参考となる体内薬物動態を記載している添付文書もあり、これらは極めて有用な情報である。

II. 添付文書における「小児等への投与」に関する記載要領について

平成9年、厚生省は、添付文書をより理解し易く活用し易い内容にするため、「医療用医薬品添付文書の記載要領について(薬発第606号平成9年4月25日、および、

薬安第 59 号 平成 9 年 4 月 25 日) および「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について(薬発第 607 号 平成 9 年 4 月 25 日)」(表 3) を通知するとともに、旧通知に基づいて作成されている添付文書については、平成 11 年 12 月末日までを目途にできるだけ速やかに新記載要領に基づいた改訂を行うよう通知した。

しかし、平成 12 年に行った添付文書の小児等に関する記載内容調査²⁾では、小児等に使用されている医薬品、特に適応外医薬品において、小児等への使用に関する記載が極めて少なく、また、記載内容が不明瞭かつ整合性に欠けると考えられる添付文書が多く、決して理解し易く活用し易いものとは言えなかった。さらに、これらの通知以降約 8 年経過した平成 17 年 1 月の時点においても新記載要領に基づいて改訂された添付文書は少なく、また、記載の不備や欠落が修正されていない添付文書が多いことを報告した³⁾。今回の添付文書改訂内容調査においても、状況は全く同じであった。

添付文書の記載が不明瞭であると感じる最大の原因は「安全性は確立していない」の意味が明確でないことにあるように思われる。「小児等への投与」の項の記載要領(表 3)には『小児等の用法及び用量は承認されていないが、小児等に用いられる可能性のある医薬品であって小児等に対する臨床データが十分でない場合には、原則として「小児等に対する安全性は確立していない」と記載する。』と定められている。すなわち、「小児等に対する安全性は確立していない」と記載されている医薬品は、小児には適応外ということである。しかしこのことが医療従事者に十分理解されているであろうか？

「小児等の投与」の項の記載要領(表 3)によると、小児等に適応外であっても小児等に対する臨床試験データが十分ある場合は、必ずしも「小児等に対する安全性は確立していない」と記載する必要はない。「小児等に対する安全性は確立していない」の記載はないが「小児等には慎重に投与すること」と記載されていたとすれば(このような医薬品は多い。例えば、セレネース[®]細粒、ラシックス[®]細粒など)、小児等にも承認されていると考える医療従事者は多いと思われる。「小児等に対する安全性は確立していない」の文言がどのような場合に記載されるかを理解していなければ、この文言が記載されていても同じことである。

「小児等に対する安全性は確立していない」の意味を十分理解しているのは、厚生労働省と製薬企業だけではないのだろうか？ 著者の行ったアンケート調査⁴⁾からも、医師の多くは、「安全性は確立していない」を有用な情報の一つとして捉えてはいるが、適応外との認識は薄いと推察された。

一方、小児等に対する用法・用量が承認されているにもかかわらず、「小児等に対する安全性は確立していない」と記載している添付文書が散見される。数例を以下に示す。

- ・ ペルジピン[®]注射液：〔用法・用量〕は成人を限定していないので、小児等にも承認されている。しかし「小児等の投与」の項には「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない」と記載されている。
- ・ プラスアミノ[®]：〔用法・用量〕として「通常成人 1 回 500 ～ 1000mL を点滴静注する。投与速度は、アミノ酸の量として 60 分間に 10g 前後が体内利用に望ましく、通常成人 500mL あたり 90 ～ 120 分(1 分間約 90 ～ 65 滴)を基準とし、小児、老人、重篤な患者には更に緩徐に注入する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。」と記載されている。小児に対する具体的な投与量・投与速度は記載されていないが、この記述からは小児にも適応があると言える。しかし、「小児等への投与」の項には「小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)」と記載されている。
- ・ 注射用エンドキサン：「遺伝性疾患の造血幹細胞移植の前治療」の小児適応を有するが、「小児等の投与」の項には「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔重要な基本的注意〕の項参照」と記載され「重要な基本的注意」の項には「(4) 小児等に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。(5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。」と記載されている。本薬は成人に限って承認されている他の適応症を有するので、「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない」は他の適応症について記載したものなのでであろうか？ 同様のことがブレディニン[®]錠についても言える。

これらの医薬品の添付文書における「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない」は、「小児等への投与」の項の記載要領(表3)における「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない」とは明らかに異なる意味を持っている。

ブレイニン®錠の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項には「(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。」と記載されている。授乳婦であっても授乳を止めれば投与してもよく、決して適応外使用ではない。

「安全性は確立していない」＝「用法・用量は承認されていない(適応外である)」とするところに医療従事者を混乱させる原因があるように思われる。「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について(薬発第607号)」の別表2「妊婦、産婦、授乳婦への投与に関する表現方法」に記載されているように、「安全性は確立していない」＝「使用経験がないか又は不十分である」とすれば、問題は解決する。そして「安全性は確立していないので」に続けて「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること」あるいは「投与しないこと」等の措置を必ず記載することにすれば小児等への投与に関する記載の不明瞭さの解消に繋がると思われる。

いずれにしても、「小児等への投与」の項の記載要領を再検討する必要がある。適応外であっても小児等に使用される可能性がある場合は、「小児等の投与」の項に小児等に関する様々な情報を集約して記載内容を充実させ、また不明瞭な記載をなくした添付文書にしていくことが、子どもやその家族が安心して薬物療法を受けられ、医師も安心して子どもに薬を投与できることになる。

E. 結論

1997～8年に実施した小児処方実態調査において小児等に適応外であった内服薬及び注射薬について、添付文書における小児等への使用に関する記載内容が7年後の現在までにどのように改訂され、充実してきているかを調査した。

小児等に対する効能・効果を取得した医薬品は13成分21品目(2.4%)に過ぎず、その多くは抗悪性腫瘍剤であった。現在も小児等には適応外であるが132品目

(15.4%)に添付文書において小児等への使用上の注意等の記載が追加・改訂されていた。しかし、小児等に関する記載が一切ない添付文書や7年間も未改訂の添付文書が647品目(75.3%)も存在している現状が明らかとなった。

また、添付文書の小児等に対する記載が曖昧であるが故に、医師が使用の可否判断に困惑する添付文書も数多く存在した。「小児等に対する安全性は確立していない」の意味が不明瞭あるが故に医療従事者を困惑させる原因になっていることから、添付文書における「小児等への投与」の項の記載要領の見直しが必要であると考えられた。

子どもが安心して薬物療法を受けられ、また、医師が安心して子どもに医薬品を投与できる医療環境を早急に整備する必要がある。そのためには、製薬企業による使用成績調査、特定使用成績調査、文献調査等のみならず、行政が学会や医療機関等と連携して小児薬物療法に関する科学的エビデンスを収集・評価し、得られた有効性・安全性情報を添付文書に反映させていく努力が求められる。

F. 文献

- 1) 森田修之, 小児薬物療法における処方実態調査と添付文書解析 厚生科学研究 厚生省医薬安全総合研究事業「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 平成11年度研究報告書 平成12年4月 PP. 52-99.
- 2) 森田修之, 子どもに投与されている医薬品の現状と添付文書の問題点 厚生科学研究 厚生省医薬安全総合研究事業「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 平成10～12年度研究報告書 平成13年4月 PP. 49-100.
- 3) 牧本敦, 陳基明, 永利義久. 小児科分野の抗がん剤併用療法への適応拡大. 月刊薬事 47: 1155-1160, 2005.
- 4) 森田修之, 医薬品の添付文書における子どもに関する記載内容についてのアンケート調査 厚生科学研究 厚生省医薬安全総合研究事業「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 平成 12 年度研究報告書 平成 13 年 4 月 PP. 38-65.

- 5) 森田修之, 小児等に投与されている医薬品の添付文書記載の問題点 厚生労働科学研究 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「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」主任研究者 松田一郎 平成 16 年度研究報告書 平成 17 年 4 月 PP. 45-62.

表1 小児等に処方された医薬品の品目数^{*1~*3)}

薬効分類 (中分類)	薬効分類(小分類)	品目数(内服)				品目数(注射)			
		小児等に 適応あり	小児等に 適応外	計	小児等に 適応あり (%)	小児等に 適応あり	小児等に 適応外	計	小児等に 適応あり (%)
	111全身麻酔剤					5	3	8	62.5
	112催眠鎮静剤、抗不安剤	11	34	45	24.4	0	7	7	0.0
	113抗てんかん剤	17	9	26	65.4	1	0	1	100.0
	114解熱鎮痛消炎剤	4	40	44	9.1	0	12	12	0.0
	116抗パーキンソン剤	0	11	11	0.0	0	1	1	0.0
	117精神神経用剤	5	54	59	8.5	0	6	6	0.0
	118総合感冒剤	2	2	4	50.0				
	119その他の中枢神経用薬	0	4	4	0.0				
	11中枢神経系用薬	39	154	193	20.2	6	29	35	17.1
	121局所麻酔剤	0	3	3	0.0	0	13	13	0.0
	122骨格筋弛緩剤	0	2	2	0.0	2	3	5	40.0
	123自律神経剤	0	7	7	0.0	0	3	3	0.0
	124鎮けい剤	2	8	10	20.0	0	6	6	0.0
	12末梢神経系用薬	2	20	22	9.1	2	25	27	7.4
	211強心剤	5	9	14	35.7	15	2	17	88.2
	212不整脈用剤	1	14	15	6.7	0	6	6	0.0
	213利尿剤	0	15	15	0.0	0	6	6	0.0
	214血圧降下剤	0	16	16	0.0	2	1	3	66.7
	216血管補強剤	1	1	2	50.0	0	2	2	0.0
	217血管拡張剤	0	15	15	0.0	4	3	7	57.1
	218高脂血症用剤	0	8	8	0.0				
	219その他の循環器官用薬	0	13	13	0.0	7	11	18	38.9
	21循環器官用薬	7	91	98	7.1	28	31	59	47.5
	221呼吸促進剤					2	2	4	50.0
	222鎮咳剤	5	4	9	55.6	0	1	1	0.0
	223去たん剤	3	10	13	23.1	0	1	1	0.0
	224鎮咳去たん剤	6	5	11	54.5				
	225気管支拡張剤	20	4	24	83.3				
	22呼吸器官用薬	34	23	57	59.6	2	4	6	33.3
	231止しゃ剤、整腸剤	2	17	19	10.5				
	232消化性潰瘍用剤	0	41	41	0.0	0	8	8	0.0
	233健胃消化剤	4	9	13	30.8				
	234制酸剤	0	8	8	0.0				
	235下痢、瀉腸剤	5	5	10	50.0				
	236利胆剤	0	3	3	0.0	0	1	1	0.0
	239その他の消化器官用薬	4	10	14	28.6	1	4	5	20.0
	23消化器官用薬	15	93	108	13.9	1	13	14	7.1
	241脳下垂体ホルモン剤					7	5	12	58.3
	243甲状腺、副甲状腺ホルモン剤	3	3	6	50.0				
	244蛋白同化ステロイド剤	0	2	2	0.0				
	245副腎ホルモン剤	3	9	12	25.0	2	27	29	6.9
	246男性ホルモン剤					0	1	1	0.0
	247卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤	0	8	8	0.0	0	1	1	0.0
	248混合ホルモン剤	0	3	3	0.0				
	249その他のホルモン剤	0	4	4	0.0	3	29	32	9.4
	24ホルモン剤	6	29	35	17.1	12	63	75	16.0
	321カルシウム剤	0	2	2	0.0	0	4	4	0.0
	322無機質製剤	2	13	15	13.3	1	4	5	20.0
	323糖類剤	0	1	1	0.0	3	27	30	10.0
	325タンパクアミノ酸製剤	1	7	8	12.5	6	24	30	20.0
	326臓器製剤					0	2	2	0.0
	327乳幼児用剤	3	0	3	100.0				
	329その他の滋養強壮剤					0	7	7	0.0
	32滋養強壮薬	6	23	29	20.7	10	68	78	12.8
	332止血剤	1	7	8	12.5	3	8	11	27.3
	333血液凝固阻止剤	0	2	2	0.0	0	4	4	0.0
	339その他の血液・体液用薬	0	8	8	0.0	9	2	11	81.8
	33血液・体液用薬	1	17	18	5.6	12	14	26	46.2
	391肝臓疾患用剤	1	3	4	25.0	0	1	1	0.0
	392解毒剤	1	4	5	20.0	0	12	12	0.0
	394痛風治療剤	0	4	4	0.0				
	395酵素製剤	2	12	14	14.3	3	5	8	37.5
	396糖尿病用剤	0	6	6	0.0				
	399他に分類されない代謝性医薬品	11	9	20	55.0	11	14	25	44.0
	39その他の代謝性医薬品	15	38	53	28.3	14	32	46	30.4
	421アルキル化剤	0	3	3	0.0	0	5	5	0.0
	422代謝拮抗剤	1	3	4	25.0	9	2	11	81.8
	423抗腫瘍性抗生物質製剤					3	8	11	27.3
	424抗腫瘍性植物成分製剤	0	1	1	0.0	5	2	7	71.4
	429その他の腫瘍用薬	0	2	2	0.0	4	6	10	40.0
	42腫瘍用薬	1	9	10	10.0	21	23	44	47.7
	441抗ヒスタミン剤	4	16	20	20.0	0	4	4	0.0
	442刺激療法剤	0	2	2	0.0	0	1	1	0.0
	449その他のアレルギー用薬	9	14	23	39.1	0	1	1	0.0
	44アレルギー用薬	13	32	45	28.9	0	6	6	0.0
	621サルファ剤	0	1	1	0.0				
	622抗結核剤	2	1	3	66.7				
	624合成抗菌剤	1	8	9	11.1				
	625抗ウイルス剤	1	2	3	33.3	3	0	3	100.0
	629その他の化学療法剤	0	6	6	0.0	0	4	4	0.0
	62化学療法剤	4	18	22	18.2	3	4	7	42.9
	計	143	547	690	20.7	111	312	423	26.2

*1) 小児処方実態調査(1997-98)による。

*2) 外用薬を除く。

*3) 感覚器官用薬(薬効中分類 13)、皮膚生殖器官および肛門用薬(同 25)、その他の個々の器官用薬(同 29)、ビタミン剤(同 31)、人工透析用薬(同 34)、放射性医薬品(同 43)、抗生物質製剤(同 61)、生物学的製剤(同 63)、寄生動物に対する薬(同 64)、生薬および漢方製剤(薬効大分類 5)、治療を目的としない医薬品(同 7)、麻薬(同 8)および血液代用剤(薬効小分類 331)を除く。

表2 小児等に適応外であった医薬品(1997当時)の小児等への投与に関する添付文書内容の改訂状況(～2005.12迄)

内服薬

薬効分類(中分類)	小児処方実態調査 当時(1997)における 小児等に適応外の 医薬品数		小児等への投与に関する添付文書内容の改訂状況												
			小児等に対する 効能・効果を取得した 医薬品数			小児等に対する 使用上の注意事項を 追加・改訂した 医薬品数			「小児等に対する 安全性は確立して いない」に関する記述 のみを追加・改訂した 医薬品数			追加・改訂なし			
			計	処方頻度		計	処方頻度		計	処方頻度		計	処方頻度		
	≥100	<100		≥100	<100		≥100	<100		≥100	<100		≥100	<100	
11中枢神経系用薬	154	31	123	0	0	0	38	11	27	5	1	4	111	19	92
12末梢神経系用薬	20	4	16	0	0	0	1	0	1	5	0	5	14	4	10
21循環器官用薬	91	19	72	0	0	0	9	4	5	11	1	10	71	14	57
22呼吸器官用薬	23	14	9	0	0	0	1	1	0	0	0	0	22	13	9
23消化器官用薬	93	33	60	0	0	0	8	2	6	12	5	7	73	26	47
24ホルモン剤	29	5	24	0	0	0	5	2	3	0	0	0	24	3	21
32滋養強壮薬	23	9	14	0	0	0	1	1	0	1	0	1	21	8	13
33血液・体液用薬	17	8	9	0	0	0	0	0	0	1	0	1	16	8	8
39その他の代謝性医薬品	38	6	32	1	0	1	0	0	0	3	0	3	34	6	28
42腫瘍用薬	9	1	8	1	0	1	1	0	1	0	0	0	7	1	6
44アレルギー用薬	32	13	19	0	0	0	1	1	0	3	0	3	28	12	16
62化学療法剤	18	9	9	0	0	0	4	2	2	0	0	0	14	7	7
合計	547	152	395	2	0	2	69	24	45	41	7	34	435	121	314
追加・改訂割合(%)	100.0			0.4			12.6			7.5			79.5		
							20.5								
処方頻度≥100の医薬品(%)	27.8			0.0			34.8			17.1			27.8		
							27.7								

注射薬

薬効分類(中分類)	小児処方実態調査 当時(1997)における 小児等に適応外の 医薬品数		小児等への投与に関する添付文書内容の改訂状況												
			小児等に対する 効能・効果を取得した 医薬品数			小児等に対する 使用上の注意事項を 追加・改訂した 医薬品数			「小児等に対する 安全性は確立して いない」に関する記述 のみを追加・改訂した 医薬品数			追加・改訂なし			
			計	処方頻度		計	処方頻度		計	処方頻度		計	処方頻度		
	≥100	<100		≥100	<100		≥100	<100		≥100	<100		≥100	<100	
11中枢神経系用薬	29	6	23	0	0	0	6	2	4	0	0	0	23	4	19
12末梢神経系用薬	25	7	18	0	0	0	11	1	10	0	0	0	14	6	8
21循環器官用薬	31	5	26	1	1	0	6	2	4	2	1	1	22	1	21
22呼吸器官用薬	4	0	4	0	0	0	0	0	0	1	0	1	3	0	3
23消化器官用薬	13	4	9	1	1	0	1	0	1	2	0	2	9	3	6
24ホルモン剤	63	16	47	4	3	1	32	8	24	0	0	0	27	5	22
32滋養強壮薬	68	31	37	0	0	0	7	2	5	7	3	4	54	26	28
33血液・体液用薬 ¹⁾	14	5	9	0	0	0	0	0	0	3	1	2	11	4	7
39その他の代謝性医薬品	32	11	21	2	0	2	0	0	0	2	2	0	28	9	19
42腫瘍用薬	23	1	22	11	1	10	0	0	0	1	0	1	11	0	11
44アレルギー用薬	6	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	2	4
62化学療法剤	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	0
合計	312	92	220	19	6	13	63	15	48	18	7	11	212	64	148
追加・改訂割合(%)	100.0			6.1			20.2			5.8			67.9		
							32.1								
処方頻度≥100の医薬品(%)	29.5			31.6			23.8			38.9			30.2		
							28.0								

1) 血液代用剤(薬効分類 331)を除く。

表3 医療用医薬品の使用上の注意記載要領
厚生省薬務局長通知(平成9年4月25日、薬発第607号)(一部抜粋)

「小児等への投与」の項の記載要領

(1)「未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児(以下「小児等」という)」の用法及び用量は承認されていないが、小児等に用いられる可能性のある医薬品であって小児等に対する臨床試験データが十分でない場合には、原則として次のように記載すること。

「未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。」

なお、「使用経験がない」、「使用経験が少ない」等の理由を()書きで付記しても差し支えない。

(2)小児等に特殊な有害性を有すると考えられる場合にあっては、その旨を記載すること。

(3)小児等の薬物代謝に関する文献等を参考として、できるだけ情報を記載する方向で検討し、類似薬から類推できるものは、その旨を記載すること。

(4)特に記載すべき情報として次のものがある。

①解毒機能が未発達な乳児以下の者に関する情報

②成人と薬物代謝が異なる場合の情報(例えば、解毒・排泄機能が未発達であるために生ずる血中薬物濃度低下の遅延等)

表4 小児等に適応外であった医薬品(1997当時)の小児等に対する効能・効果の取得状況

内服薬(2成分 2品目)

薬効分類(小)	成分名	品名	規格・単位	取得した小児等に対する効能・効果
39)肝臓疾患用剤	チオプロニン	チオラ錠	100mg錠	2002.8 シスチン尿症
429)その他の腫瘍用薬	塩酸プロカルバジン	ナツラン	50mgカプセル	2005.2 悪性星細胞腫、乏突起膠腫を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

注射薬(11成分 19品目)

薬効分類(小)	成分名	品名	規格・単位	取得した小児等に対する効能・効果
239)その他の消化器官用薬	塩酸グラニセトロン	カイトリル注射液	3mg3mL1管	2000.7 抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)
219)その他の循環器官用薬	アルブロスタジルアルファデクス	注射用プロスタンデイン	20μg1管	2003.10 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存
245)副腎ホルモン剤	コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム	ソル・メドロール	40mg1瓶	1997.7 受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者における神経機能障害の改善
			125mg1瓶	2001.3 気管支喘息
			500mg1瓶 1g1瓶	1997.7 受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者における神経機能障害の改善
392)解毒剤	メスナ	ウロミチキサン注	100mg1mL1管 400mg4mL1管	2005.2 イホスファミド投与に伴う泌尿器系障害の発現抑制(2005.2イホスファミドが小児適応取得による)
421)アルキル化剤	イホスファミド	注射用イホマイド	1g1瓶	2005.2 小児悪性固形腫瘍
421)アルキル化剤	シクロホスファミド	注射用エンドキサン	100mg1瓶 500mg1瓶	2003.10 遺伝性疾患における造血幹細胞移植の前治療
421)アルキル化剤	ダカルバジン	ダカルバジン注協和	100mg1瓶	2002.3 ホジキン病(ホジキンリンパ腫)
423)抗腫瘍性抗生物質製剤	塩酸プレオマイシン	プレオ	15mg1管	2004.5 小児の胚細胞腫瘍、悪性リンパ腫
423)抗腫瘍性抗生物質製剤	塩酸ドキソルビシン	アドリアシン注	10mg1管	2005.2 小児悪性固形腫瘍
424)抗腫瘍性植物成分製剤	硫酸ビンブラスチン	(高)注射用硫酸ビンブラスチン	5mg1瓶 10mg1瓶	2004.12 再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巢腫瘍、性腺外腫瘍)
429)その他の腫瘍用薬	カルボプラチン	パラプラチン注射液	50mg5mL1瓶 150mg15mL1瓶 450mg45mL1瓶	2005.9 小児悪性固形腫瘍

表5 小児等に適応外であった医薬品(1997当時)の小児等に対する使用上の注意事項の追加・改訂内容

内服薬(1)		添付文書の改訂内容	
薬効分類(小)	成分名	品名・単位	
112 中枢神経抑制剤、抗不安剤	プロムフロレリル既薬	(高)プロムフロレリル既薬	1999.10 「慎重投与」(4)小児【小児に対する安全性は確立していない。呼吸抑制を起こすおそれがある。】
114 解熱鎮痛消炎剤	アスピリン	(高)アスピリン	「慎重投与」(10)小児(12)重要な基本的注意の項、「7小児等への投与」(1)低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめること。【小児等への投与は確立していない。】(2)重要な基本的注意の項参照。 (2)15歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。(2)重要な基本的注意の項参照。 「重要な基本的注意」……本剤を15歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、投与する場合には慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。
114 解熱鎮痛消炎剤	アスピリン	ミニマックス50%	1998.12 「重要な基本的注意」……本剤を15歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、投与する場合には慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。
114 解熱鎮痛消炎剤	アスピリン・ダイアルミンネート	ハブアリン330mg	1998.6 「小児等への投与」未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児には小児に対する安全性は確立していない。(2)重要な基本的注意の項参照。 2005.12 「慎重投与」(10)小児(12)重要な基本的注意の項、「7小児等への投与」(1)小児等では、……、「過量投与」(3)吐瀉、嘔吐、胃洗浄を行う、……。小児の過熱には、スポンジ浴を行う。 1998.12 「重要な基本的注意」……本剤を15歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、投与する場合には慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。
114 解熱鎮痛消炎剤	ジクロフェナクナトリウム ボルタレン錠25mg	ボルタレン錠25mg	「重要な基本的注意」ジクロフェナクナトリウム製剤を解熱目的で投与後のライシ体群を誘発したとの報告があり、また、……、本剤を小児のウイルス感染症の患者に投与しないことを原則とするが、投与する場合には慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。【ライシ体群誘発……】「小児等への投与」(1)ウイルス感染症(水痘、インフルエンザ等)の患者に投与しないことを原則とするが、投与する場合には慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。【2)重要な基本的注意の項参照】 「その他の注意」(1)インフルエンザが臨床経過中に脳炎、脳症を誘発した患者(主として小児)のうち、ジクロフェナクナトリウムを投与された例で予後不良例が多いとされる報告がある。
114 解熱鎮痛消炎剤	ジクロフェナクナトリウム(除酸)	ボルタレンSRカプセル37.5mg	2001.5 「小児等への投与」ジクロフェナクナトリウム製剤を解熱目的で投与後のライシ体群を誘発したとの報告があり、また、……、【ライシ体群誘発……】本剤を小児のウイルス感染症の患者に投与しないことを原則とするが、投与する場合には慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。
114 解熱鎮痛消炎剤	メフェナム酸	ボンタール錠250mg、カプセル250mg	2001.6 「重要な基本的注意」(1)小児のインフルエンザに伴う発熱に対しては、原則として本剤を投与しないこと。「小児等への投与」インフルエンザに伴う発熱に対しては、原則として本剤を投与しないこと(2)重要な基本的注意の項参照。
114 解熱鎮痛消炎剤	モフェナク	ジバイン錠75mg	1998.3 「重要な基本的注意」(6)高齢者及び小児には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめること。慎重に投与すること。
116 抗パーキンソン剤	塩酸アママンジン	シンメトレル錠50mg	1998.11 「用法及び用量」(4)小児に対する使用上の注意「2」(A)型インフルエンザウイルス感染症の本剤を投与する場合(4)小児に対する用法及び用量は確立していないので、小児に投与する場合は医師の判断において患者の状態を十分に観察すること。用法及び用量を決定すること。(17)小児等への投与「小児等への投与」(1)低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験が少なく)。
117 精神神経用剤	塩酸アミトトリプチリン	(高)塩酸アミトトリプチリン錠10mg、25mg	1997.5 「小児への投与」小児に対するうつ病治療の使用経験は少ないので、投与しないことが望ましい。
117 精神神経用剤	塩酸クロルプロマジン	(高)塩酸クロルプロマジン錠12.5mg、25mg、50mg	1998.7 「慎重投与」(5)幼児、小児(77)小児等への投与「小児等への投与」幼児、小児では離体外路症状、特にジスキネジアが起りやすいので、慎重に投与すること。
117 精神神経用剤	クロルプロマジン	ベガタミン錠-A、-B	1998.6 「慎重投与」(5)幼児、小児(77)小児等への投与「小児等への投与」幼児、小児では離体外路症状、特にジスキネジアが起りやすいので、慎重に投与すること。
117 精神神経用剤	ハロペリドール	セリネース細粒1%、錠0.75mg、1mg、1.5mg、3mg、液0.2%、リントン錠1.5mg	1998.6 「小児等への投与」小児には慎重に投与すること。【小児に抗精神病薬を投与した場合、離体外路症状、特にジスキネジアが起りやすいとの報告がある。】「過量投与」症状……小児では血圧上昇があらわれたとの報告がある。
117 精神神経用剤	ヒベンズ酸クロルプロマジン	白色コントミン細粒10%	1998.10 「小児等への投与」幼児、小児には慎重に投与すること。【幼児、小児では離体外路症状、特にジスキネジアが起りやすい。】
117 精神神経用剤	フェノールブタレイン酸イウインタミン	フェノールブタレイン酸イウインタミン細粒10%	1998.7 「慎重投与」(5)幼児、小児(77)小児等への投与「小児等への投与」幼児、小児では離体外路症状、特にジスキネジアが起りやすいので、慎重に投与すること。
117 精神神経用剤	プロレパンアジン	ニューレパチル細粒10%、錠5mg	1998.6 「慎重投与」(5)幼児、小児(77)小児等への投与「小児等への投与」幼児、小児では離体外路症状、特にジスキネジアが起りやすいので、慎重に投与すること。
117 精神神経用剤	プロムレドール	インプロメン錠1mg、3mg	1998.6 「小児等への投与」小児には慎重に投与すること。【小児に抗精神病薬を投与した場合、離体外路症状、特にジスキネジアが起りやすいとの報告がある。】
117 精神神経用剤	マレイン酸フルフェナジン	フルメジン薄衣錠0.5mg	1998.10 「小児等への投与」幼児、小児には慎重に投与すること。【幼児、小児では離体外路症状、特にジスキネジアが起りやすい。】
117 精神神経用剤	マレイン酸ペルフェナジン	(高)マレイン酸ペルフェナジン錠2mg	1998.10 「小児等への投与」幼児、小児には慎重に投与すること。【幼児、小児では離体外路症状、特にジスキネジアが起りやすい。】
117 精神神経用剤	マレイン酸レボプロマロン	レボトミン10倍錠	1998.10 「小児等への投与」幼児、小児には慎重に投与すること。【幼児、小児では離体外路症状、特にジスキネジアが起りやすい。】
117 精神神経用剤	マレイン酸レボプロマロン	ヒルナミン細粒10%、錠5mg、25mg、50mg	1998.6 「慎重投与」(5)幼児、小児(77)小児等への投与「小児等への投与」幼児、小児では離体外路症状、特にジスキネジアが起りやすいので、慎重に投与すること。

内服薬(2)

薬剤分類(小)	成分名	品名・単位	添付文書の改訂内容
118総合感冒剤	非ヒリン系感冒剤(4)	PL顆粒	「重要な基本的注意」……本剤を15歳未満の児童、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、投与する場合には慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。
121局所麻酔剤	塩酸リドカイン	キシロカインビスカス2%	「重要な基本的注意」(2)本剤の使用を完全に防止する方法はないが、ショックあるいは中毒症状をきたす恐れがあるため、次の諸点に留意すること。(6)局所麻酔剤の使用による呼吸抑制が危殆をきたすことがあるので、これらの薬剤を使用する際は少量より投与し、必要に応じて追加投与すること(望ましい)。なお、高齢者、小児、全身状態が不良な患者、肺動脈、呼吸器疾患を有する患者では特に注意し、麻酔が認められた際には、適切な処置を行うこと。「小児等への投与」(幼児以下)では麻酔効果の増強が困難なため高用量又は頻回投与を避け、中量投与することがあるため、低用量から投与を開始する等患者の状態を観察し(特に心拍数)に投与すること。
211強心剤	ドカルバミン	タナドール顆粒75%	「副作用」小児特別調査及び使用成績調査の小児患者(15歳未満)173例中、副作用が報告されたのは……であった。「小児等への投与」小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
212不整脈用剤	塩酸カレトオロール	ミケラン錠5mg	「慎重投与」(9)小児(小児等への投与の項参照)「小児等への投与」小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。(小児用塩酸カルテオロール製剤で、低血圧による意識障害、便秘が報告された場合には……)
213利尿剤	アセタゾラミド	(局)アセタゾラミド末、ダイアモックス錠250mg	「小児等への投与」(1)小児等に対する安全性は確立していない。(2)小児に長期投与した場合、成長遅延が報告されている。(腎臓病を代償性アシドーシスによるものと考えられている。)
213利尿剤	フロゼミド	ランックス細粒4%、錠20mg、40mg、フロゼミド4%細粒-GE	「小児等への投与」(1)未熟児、生後数週間以内の呼吸器疾患の未熟児では、動脈管閉鎖のリスクが増加する可能性がある。動脈管閉鎖及び閉鎖不全による肺高血圧をきたした重度の未熟児に投与した場合は……。また、2歳未満の小児がプラザミンを少なくとも60mg服用した事故では、深い睡気及び反射の低下を招いたが、血圧の低下はみられず、回復は順調であった。その他、下痢の報告がある。(薬)降
214血圧降下剤	塩酸ブラジジン	ミニプレス錠0.5mg	「小児等への投与」新生児、乳児では呼吸抑制の感受性が高いため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
224痲瘋去たん剤	塩酸エキス・リン酸コナ	濃厚プロトンコナイン液	「小児等への投与」(1)小児(特に2歳未満)に過量投与した場合、中枢神経系障害、呼吸抑制、腸管壊死に至る麻痺性イレウスを起したとの報告がある。
231止しゃ剤、蓋膜剤	塩酸ロベラミド	ロベミン細粒0.1%、カプセル1mg	「小児への投与」(2)外国で、乳幼児(特に2歳未満)に過量投与した場合、中枢神経系障害、呼吸抑制、腸管壊死に至る麻痺性イレウスを起したとの報告がある。
232消化性潰瘍用剤	スクラルファート	アルサルミン細粒90%、液10%	「その他の注意」経管栄養処置を受けている成人患者、未熟児および新生児に投与した場合、胃石・食道閉塞を起したとの報告がある。このため、投与時には十分に注意し、これらが疑われた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
239その他の消化器用剤	シサブリド	アセナリン細粒0.9%、錠2.5mg、リサモール細粒0.5%	【禁忌】生後3カ月以内の早産児(小児等への投与)の項参照「小児等への投与」新生児、乳児、幼児又は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)。外国で、早産児においてQT延長の発現する可能性があるとの報告があるため生後3カ月以内の早産児には投与しないこと。
239その他の消化器用剤	マレイン酸トリメプレン	セレキノン錠100mg	【小児等への投与】小児等に対する安全性は確立していない(なお、再審査時の15歳未満の調査例数381例で副作用は認められなかった)。
245副腎ホルモン剤	チキサメタゾン	チカドロン錠0.5mg	【小児等への投与】低出生体重児で、脳性痙攣、一過性の肥大型心筋症が起ることが報告されている。
245副腎ホルモン剤	プレドニゾン	(局)プレドニゾン錠5mg、散1%	【小児等への投与】低出生体重児で、一過性の肥大型心筋症が起ることが報告されている。
247卵胞ホルモン及び黄体ホルモン製剤	結合型エストロゲン	プレマリン錠0.625mg、1.25mg	【小児等への投与】卵胞ホルモン剤の投与により骨端の早期閉鎖をきたすおそれがあるため、思春期前の患者には慎重に投与すること。
325タンパク質・酸製剤	結腸成分栄養剤(2)	エンジュア・リキッド	【小児等への投与】小児の栄養所要量は成人と異なるため小児に対する本剤の有効性・安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
424抗腫瘍性植物成分製剤	エトポシド	ベプソッドS25mg	【小児への投与】小児に対する安全性は確立していないので、投与する場合には副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。なお、子宮頸癌では小児に対する使用経験はない。
441抗ヒスタミン剤	マレイン酸クロルフェニラミン	(局)マレイン酸クロルフェニラミン散1%	【禁忌】(5)小児(小児等への投与)の項参照「小児等への投与」新生児、乳児、幼児又は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)。
624合成抗菌剤	スハルプロキサシン	スハプロ錠100mg	【禁忌】(5)小児(小児等への投与)の項参照「小児等への投与」新生児、乳児、幼児又は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)。
624合成抗菌剤	レボフロキサシン	クラビット細粒10%、錠100mg	【禁忌】(5)小児(小児等への投与)の項参照「小児等への投与」新生児、乳児、幼児又は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)。
629その他の化学療法剤	ミコナゾールゲル	フロリードゲル錠口用2%	【小児等への投与】(2)外国において、6ヶ月未満の乳児で誤嚥により窒息を起した症例が報告されているので注意すること。

1) 下線部：医薬安全局安全課長通知または安全課事務連絡に基づき改訂部分
斜体部：製薬企業による自主改訂部分
改訂箇所が不明なものあり。

注射薬(2)

薬効分類(小)		成分名		品名・単位		添付文書の改訂内容 ¹⁾	
245	副腎ホルモン剤	リン酸デキサメタゾンナトリウム	デカドロン注射液	1.65mg/1管 3.3mg/1mL1V	2004.8	「小児等への投与」(4)低出生体重児で、急性の肥大型心筋症が起ることが報告されている。	
249	その他のホルモン剤	インスリン	(馬)インスリン注射液	20単位/1mL1V	1988.10	「小児等への投与」(4)低出生体重児で、一過性の肥大型心筋症が起ることが報告されている。	
249	その他のホルモン剤	合成ヒトインスリン	ヒューマリンN注U-40、R注U-40、N注U-100、R注U-100 ヒューマカートN注、R注、3/7注	40、100単位/1mL1V 150、300単位/1筒	1989.7	「小児等への投与」成長及び活動性に応じてインスリンの必要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。	
249	その他のホルモン剤	ヒトインスリン(遺伝子組換え)	ノボリンR注40、R注100、N注100、U注40、30R注40 ペンフィルR注、10R注、20R注、30R注、50R注、N注、30R注300 ノボレトR注、10注、20注、30注、40注、	単位は各種	1988.9	「小児等への投与」成長及び活動性に応じてインスリンの必要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。	
329	その他の滋養強壮剤	ダイズ油	イントラファット注射液	10%200mL1瓶	1989.1	「小児等への投与」(2)呼吸障害のある新生児、極小未熟児で、呼吸障害が増悪したとの報告があるので、観察を十分に行うこと。	
329	その他の滋養強壮剤	ダイズ油	イントラリボス	10%250mL1袋 20%50mL1袋 20%100mL1袋 20%250mL1袋	1989.1	「小児等への投与」(2)呼吸障害のある新生児、極小未熟児で、呼吸障害が増悪したとの報告があるので、観察を十分に行うこと。	
329	その他の滋養強壮剤	ダイズ油	イントラリビッド	10%100mL1瓶 20%100mL1瓶	1989.1	「小児等への投与」(2)呼吸障害のある新生児、極小未熟児で、呼吸障害が増悪したとの報告があるので、観察を十分に行うこと。	

1) 下線部：医薬安全局長通知または安全課事務連絡に基づく改訂部分
斜体部：製薬企業による自主改訂部分

新生児適応外使用医薬品の用法・用量及び小児の安全情報に関する研究

分担研究者 伊藤 進 香川大学小児科

研究要旨 今年度の研究としてまず初めに前年度に引き続き、新生児期における代謝特性をより明確にするために参考となる論文の英訳を行った。次に、厚生労働省「小児薬物療法根拠情報収集事業」において日本未熟児新生児学会からリストアップされている5品目の中でも特に臨床現場での対応が難しい状況に置かれている「血液型不適合による溶血性黄疸に対するガンマグロブリン療法」について日本国内の文献調査により薬用量を含めた有効性、安全性を検討した。そして最後に、未熟児新生児期における薬剤の副作用(有害反応)についての歴史的検討を行うとともに、本院総合周産期母子医療センター新生児部で使用している薬剤の添加物の一覧を作成した。

共同研究者

芳地 一 香川大学医学部附属病院薬剤部
辻 繁子 香川大学医学部附属病院薬剤部

研究協力者

磯部 健一 香川大学小児科
今井 正 香川大学小児科
西田 智子 香川大学小児科
日下 隆 香川大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター
河田 興 香川大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター
岡田 仁 香川大学小児科
大久保賢介 香川大学小児科
小谷野耕佑 香川大学研修医
中村 信嗣 香川大学研修医

A. 研究目的

新生児に使用される薬剤の用法・用量は、小児で使用されている成人の薬用量を基準に体表面積を尺度として決められる Augsberger や von Harnack の式を適用できない。しかし新生児期においても、代謝経路が明確になっていればその薬剤の蓄積の危険性は、ある程度予測される。その意味で参考になる論文の検討を前回の報告書に引き続いて行う。また新しく加わった厚生労働省の「小児薬物療法根拠情報収集事業」¹⁾において、日本未熟児新

生児学会から早産児無呼吸発作に対するクエン酸カフェイン、新生児単純ヘルペスウイルス感染症に対するアシクロビル、血液型不適合による溶血性黄疸(重症黄疸)に対する γ -グロブリン、早産児無呼吸発作に対するドキサプラムおよび新生児サイトメガロウイルス感染症に対するガンシクロビルを選定し、報告した。その中で、血液型不適合による溶血性黄疸に対する γ -グロブリン療法は、薬剤も高価であり、臨床現場での経営上の問題も生じるため、日本国内の文献調査により薬用量を含めた有効性・安全性を検討する。そして最後に薬剤の副作用(有害反応)は、未熟児・新生児を含め小児期特有のものがあ、それらを歴史的に検討するとともに、本院総合周産期母子医療センターの新生児部での薬剤の添加物の使用実態を検討した。

B. 研究方法

1. Alcorn J, McNamara PJ. Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants. Part II. Clin Pharmacokinet 2002; 41: 1077-94 を全訳し、薬用量の決定法について検討する。
2. 血液型不適合による溶血性黄疸(重症黄疸)に対する γ -グロブリンの使用実態調査をする前段階として、本邦の現状について中央医学雑誌を用いて文献検索を行う。
3. 小児期特有の副作用(有害反応)について、新生児期を中心に文献的に検索しまとめた。そして、新生児期

は添加物による副作用も歴史的に多く報告されているので、本院総合周産期母子医療センターの新生児部で使用している薬剤について、その添加物を本院薬剤部作成のソフトより選び出しソフト化する。

C. 結果

1. Alcorn J, McNamara PJ. Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants. Part II. Clin Pharmacokinet 2002; 41: 1077-94 を全訳し、最後のページの添付 1 に記載した。その結果、生後 1 ヶ月までと在胎に基づいた全身クリアランスの検討が重要であり、モデル薬剤による排泄経路の割合やその発達が分かれば全身クリアランスの予想は可能であると考えられた。

2. 本邦においても、宮崎ら²⁾は表 1. に示す新生児溶血性疾患における γ -グロブリン療法を選択基準を報告している。そこでの報告は、PEG 処理またはスルホ化 γ -グロブリン製剤の 1g/kg を 6 ~ 8 時間かけた持続投与方法である。その後、臨床報告として日本新生児学会誌や日本未熟児新生児学会誌などで報告されている。しかし、Ruebo ら³⁾の 500mg/kg の 2 時間投与でも交換輸血の症例を減少させている。そのため、適切な投与量の決定は必要である。表 2、3 に国内での血液型不適合による溶血性黄疸（重症黄疸）に対する γ -グロブリンの使用に関する報告の要約を示す。概ね 0.5-1g/kg/day の使用が多いようである。今後これらの情報をもとに国内での詳細な実態調査を行う予定である。

3. 文献検索により、表 4. に示すような代表的な未熟児新生児の医原性疾患が報告されている⁴⁾。簡単にまとめると

1) 薬剤による新生児医原性疾患は、発達薬理学的特長によるものが主体である。

a. 薬物代謝酵素系の発達が悪いことにより発症したものに、クロラムフェニコール（グルクロン酸抱合）、ベンジルアルコール（グリシン抱合）、ビタミン K₁（メトヘモグロビン還元酵素）がある。

b. ビリルビンのヒト血清アルブミンからの遊離作用のある薬物として、スルファイソキサゾールがある。日本でプロコームが血清ビリルビンの低下作用が

あると報告され⁵⁾、全国的に治験がなされようとした。その作用機序が上記作用であることを発見し、中止させた過去の歴史がある。

c. 血清浸透圧を上昇させて、痙攣を発症させると考えられるものにプロピレングリコールがある。

d. 母子相互作用の問題として、妊婦への催奇形性のある薬物の投与（サリドマイド）と授乳婦への投薬による乳汁移行があり、胎児・乳児に重大な影響をきたす薬剤への注意が必要である。

e. 周生期の薬物投与では、neonatal depression と新生児離脱症候群を来す薬物に注意する。

2) 未熟児医療においては、成人では安全とされる注射剤に入っている添加物に注意する必要がある（ベンジルアルコール、プロピレングリコールなど）であった。

本院総合周産期母子医療センターで使用していた薬剤の添加物は、表 5. に示した通りであった。

また、新生児以後の小児期特有と考えられる副作用は、以下のようにまとめられた。

・抗生物質

テトラサイクリン	乳幼児の歯・骨への沈着
キノロン	関節障害
セフェム（テトラゾール基）	精子形成抑制・解熱剤
ジクロフェナクナトリウム	インフルエンザ脳症の発症増加
メフェナム酸ナトリウム	インフルエンザ脳症の発症増加
アスピリン	インフルエンザや水痘罹患時のライ脳症発症

・ホルモン剤

副腎皮質ホルモン （糖質コルチコイド作用のあるもの）	成長障害
-------------------------------	------

・制吐剤

メトクロプラミド	錐体外路症状
フェノチアジン系の薬物	錐体外路症状

・気管支拡張剤

テオフィリン	テオフィリン関連痙攣
--------	------------

・その他

硝酸性窒素	メトヘモグロビン血症
ジエチレングリコール	中毒

D. 考察

1. ヒトにおける薬剤代謝経路は、排泄経路を含め判明しているもの薬剤が多い。生体内分布、腎や肝の排泄および薬物代謝酵素系の発達変化が判明していれば、生体内分布より初回負荷量を定める分布容積と腎や肝の排泄および薬物代謝酵素系より維持投与量に決める総クリアランスの小児における予測値を算出することができる。全ての薬剤において小児の各年齢層全てで薬物動態パラメータを算出することは困難であるので、モデル薬剤においてこれらのパラメータを求める研究は必要である。
2. 新生児溶血性疾患における γ -グロブリン療法での静注用 γ -グロブリンの使用量を計算すると、1g/kgの投与量として、正期産新生児が対象症例になるので3kgとすると3gの静注用 γ -グロブリンが必要になる。 γ -グロブリンの薬価を考えると約3万円の病院からの支出になる。費用面からの解決法は、混合診療(保医発第1226001号)による患者から請求する方法も考えられるが、適応外使用医薬品に関する問題点は残ったままになる。
3. 小児薬物療法において発症する特有な副作用は、新生児から思春期まで多く存在する。特に、新生児未熟児は過去に多くの医原性疾患が発症している。現在望まれることは、過去の過ちを繰り返さないことであり、今回本院総合周産期母子医療センターで使用されている薬剤の添加物が臨床の場でいつでも検索できるようにソフトを作成した。今後、アルブミンからビリルビンの遊離作用のある薬物や薬物動態パラメータが日常臨床で常に分かる環境をつくる必要がある。それにより、患者の症状が薬物療法に関係しているかどうかを判断する材料が増え、適切な検査や治療に結びつけることができると考えられた。

E. 結語

小児薬物療法における用法・用量の決定の一考察、小児薬物根拠情報収集事業に提出した薬物から γ -グロブリンを選定し本邦における薬用量および経済面からの検討および小児特有の薬物の副作用につき未熟児新生児を中心に検討した。

F. 参考文献

- 1) 林 憲一. 小児への適応拡大に向けた行政の取り組み. 月刊薬事 2005; 47: 1133-1138
- 2) 宮崎澄雄、佐藤和夫、原 寿夫. 高ビリルビン血症に対するカンマグロブリン療法. 周産期医学 1975; 25: 983-986.
- 3) Ruebo J, Albrech K, Lasch P, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. J Pediatr 1992; 121: 93-97.
- 4) 伊藤 進. 新生児に投与した薬物の副作用. 新生児学 第2版、小川雄之亮、多田 裕、中村 肇、仁志田博司 編、2000 pp 806-807
- 5) Segni G, Polidori G, Romagnoli C. Bucolome in prevention of hyperbilirubinemia in preterm infants. Arch Dis Child 1977; 52: 549-550

G. 研究発表

〈学会発表〉

- 1) 大久保賢介、河田 興、岡田 仁 他. 適応外使用医薬品の有害事象のサーベイランスシステム構築にむけて(アンケート調査). 第108回日本小児科学会学術集会 東京 2005年4月22日
- 2) 大久保賢介、河田 興、平野慎也 他. 新生児医療におけるフェノバルビタール使用の実態調査(静注用製剤承認に向けて). 第108回日本小児科学会学術集会 東京 2005年4月23日
- 3) 伊藤 進. (教育講演) 小児未承認薬に対する治験と臨床試験. 第106回熊本小児科学会 熊本 2005年6月12日
- 4) 大久保賢介、江藤陽子、安田真之 他. 新生児適応外使用医薬品の有害事象発症時の対処法について. 第41回日本周産期新生児医学会学術集会 2005年7月11日
- 5) 河田 興、伊藤 進、大久保賢介. 医師主導型治験スタート後の問題点: 調整と問題点. 第32回日本小児臨床薬理学会 東京 2005年10月21日
- 6) 大久保賢介、河田 興、岡田 仁 他. 新生児適応外使用医薬品のカテゴリー分類について. 第32回日本小児

臨床薬理学会 東京 2005 年 10 月 22 日

- 7) 伊藤 進 . 小児用医薬品の適応外使用 – 承認取得にむけて – : 小児適応外使用医薬品に対する小児科医の役割 . 第 32 回日本小児臨床薬理学会 東京 2005 年 10 月 21 日
- 8) 伊藤 進、大澤真木子、佐地勉 他 . 小児薬物療法の充実に向け関係者の密接な連携を目指して : 日本小児科学会・薬事委員会としての取り組みと問題点 . 日本公定書協会 普及啓発事業 東京 2005 年 12 月 9 日
- 9) 河田 興 . 医師主導治験への取り組み、これまでの進展と企業側の対応 : 医師主導治験の進歩状況と、取り組みを通して得られたノウハウ・問題点、小児薬物療法の新たな展開をもとめて . 日本公定書協会 普及啓発事業 東京 2005 年 12 月 9 日
- 10) 大久保賢介、河田 興、伊藤 進 他 . 新生児適応外使用医薬品の解決にむけて (日本未熟児新生児学会、活動報告) . 日本公定書協会 普及啓発事業 東京 2005 年 12 月 9 日

〈論文発表〉

- 1) 河田 興、大久保賢介、安田真之、伊藤 進 . 小児薬物療法 : 【研修医のための検査データの読み方】 検体検査 – 薬物血中濃度 . 小児科診療 2005; 68: 803-809

- 2) 安田真之、大久保賢介、伊藤 進 . 小児薬物療法 : 【周産期と麻酔】 周産期の麻酔 – 胎盤・乳汁移行 . 周産期医学 2005; 35: 585-589
- 3) 伊藤 進 . 小児医薬品のオフラベル問題 . 日本薬剤師会雑誌 2005; 57: 1695-1698
- 4) 大久保賢介、河田 興、磯部健一 . 母乳中に分泌される薬剤 . 周産期医学 2005; 35: 334-339
- 5) 大久保賢介、安田真之、磯部健一 . 授乳中に服用していけない薬はなんですか? 周産期医学 2005; 35: 637-638
- 6) 伊藤 進 . 知っておきたい用語の解説 : オフラベル . 小児科臨床 2005; 58: 1780-1784
- 7) 大久保賢介 . 適応、新生児の血液疾患 : ガンマグロブリン、G-CSF、エポエチンアルファー . Neonatal Care 2006; 19: 37-42
- 8) 河田 興 . 適応、新生児痙攣 フェノバルビタール、塩酸リドカイン、ジアゼパム、ミダゾラム、フェニトイン . Neonatal Care 2006; 19: 37-42
- 9) 伊藤 進、河田 興、大久保賢介 . 小児の薬物療法と TDM: 気管支喘息治療薬、新生児に無呼吸発作と薬物療法について教えてください . 薬局 2006; 57: 268-271

表 1. 新生児溶血性疾患におけるガンマグロブリン療法の対象選択基準

以下の (1) ~ (4) を満たす症例 (交換輸血でも、後のリバウンド抑制のためでもよい)

(1) Rh 式または ABO 式血液型不適合の新生児溶血性黄疸患者

注) ABO 不適合の診断基準 (参考) 厚生省特発性造血障害調査研究班報告 (平成 4 年 1 月)

- 1) 早発黄疸を伴う高間接型ビリルビン血症
 - 2) 母児間に ABO 不適合の組み合わせが存在すること
 - 3) 母親血清中の IgG 抗 A または抗 B 抗体価が 512 倍以上
- 以上の 3 条件を必要とし、確認のためには下記のいずれかを加える
- 4) ABO 式同型成人赤血球による間接クーームス試験陽性
 - 5) 児の抗体解離試験陽性
 - 6) 児血清中の抗 A または抗 B 抗体価が 8 倍以上

付) 血球から抗体溶出試験により結合 IgG サブクラスを決定することも可能である

- (2) 出生 72 時間以内は光線療法開始と同時にガンマグロブリン投与開始
出生 72 時間以降は光線療法に反応しない症例
- (3) 現在の速度で黄疸が進行しても、4 時間程度は交換輸血のレベルまでには達しないと思われる症例
- (4) 出生体重 2,500g 以上の、心肺疾患などリスクファクターのない全身状態良好の児

表 2. 新生児溶血性疾患に対する γ -グロブリン療法 (エビデンスレベルの高い国内論文)

エビデンスとして重要な論文名と記載内容	
疾患の発生頻度について	記載内容のサマリー
宮崎澄男, 他 日小血会誌 6 巻 p437-40 1992	1986-1990 年の全国調査 (小児溶血性貧血) 98 施設。 ABO 不適合 523 例、Rh 不適合 199 例。 ABO 不適合診断基準の改訂。
アンケートによる実態調査	記載内容のサマリー
和田和子, 他 日本未熟児新生児学会雑誌 15 巻 p45-50 2003	アンケート 25 施設 γ グロブリン療法を行った 40 症例について検討。 交換輸血を行った例は 13 例。重症と思われる Rh 不適合 10 例うち交換輸血 3 例。 投与量は 1-2g/kg が 17 例と多く、生後 48 時間までに 30 例が投与されている。 貧血に対して約 3 割が輸血かエリスロポエチン併用した。副作用について記載は無い。
シリーズのまとめ	記載内容のサマリー
田原昌博, 他 産婦人科の実際 53 巻 p1401-6 2004	シリーズのまとめ。 新生児血液型不適合 76 例の検討。交換輸血が ABO 不適合 11/28、Rh 不適合 10/12 から γ -グロブリン大量療法の導入で ABO 不適合 2/28、Rh 不適合 2/9 へ大きく減少した。投与量、副作用の記載は無い。
小濱守安, 他 日本小児科学会雑誌 108 号 p896 2004	シリーズのまとめ 68 例 (ABO25、RhD13、Rh 他 25、MN4) について検討。 免疫グロブリンを 29% に使用。導入前後で交換輸血 41% から 31% となった。

表3. 新生児溶血性疾患に対するγ-グロブリン療法 (症例報告)

著者, 雑誌, ページ, 発行年など	記載内容のサマリー
原寿郎, 他 日本血液学会雑誌 50 巻 p452 1987	症例報告。 出生体重 3300 g の RhE 不適合。日齢 16 より貧血に対して 750 mg/kg (250mg/kg×3) 使用。光療法あり。
佐藤和夫, 他 医学のあゆみ 150 巻 p801-2 1989	症例報告。 ABO 不適合 2 例と RhE+c 不適合 1 例 (出生体重 2792~3310g) に日齢 2.4.5 に 1g/kg (Venogloblin-I) 使用。交換輸血後 1 例、光療法 3 例。副作用なし。
白幡聡, 他 日本産婦人科・新生児血液学会誌 1 巻 p3-12 1991	総説。 ABO 不適合 4 例、0.5-1g/kg 使用。投与薬剤名記載なし。光療法あり、交換輸血なし。
今村登志子, 他 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2 巻 p132-3 1992	症例報告。 Rh 不適合 4 例、0.5g/kg-0.6g/kg (Venilon, S-sulfonated human immunogloblin, 3~10 日間使用)。光療法 4 例、輸血 3 例、交換輸血なし。
竹田豊彦, 他 日本産婦人科・新生児血液学会誌 3 巻 p123-4 1993	症例報告。 Rh 不適合 2 例、ABO 不適合 1 例に日齢 0 で 300-500mg/kg (ベニロン I) 使用。3 例光療法、交換輸血なし。
森脇弘隆, 他 大阪小児科学会誌 10 号 p12-13 1993	症例報告。 2492g の RhD 不適合。日齢 1 に 500mg/kg 使用。投与薬剤名記載なし。副作用なし。光療法あり、交換輸血あり。
近藤陽一, 他 大阪小児科学会誌 11 巻 p12-3 1994	症例報告。 ABO 不適合 3 例で 1 例、RhD 不適合 3 例で 2 例有効。投与量は 0.9-1 g/kg。投与薬剤名記載なし。副作用の記載なし。体重 1664-2994g。
甲斐丈士, 他 周産期医学 24 巻 p447-9 1994	症例報告。 1908g の RhE 不適合 Tbil 13.9 mg/dL、貧血に対して 400mg/kg (ヴェノグロブリン-I) 使用。光療法あり、交換輸血なし。
金太章, 他 Medical Postgraduates 33 巻 p45-50 1995	症例報告。 ABO 不適合 20 例で 4 例使用。1820-3220g、300-500mg/kg (ヴェノグロブリン-I) 使用。光療法 4 例。交換輸血なし。副反応なし。
天羽清子, 他 大阪小児科学会誌 12 巻 p10-1 1995	症例報告。 RhD 不適合 1764 g 日齢 0 に Tbil 8.7 mg/dL で 1g (570 mg/kg) 使用。投与薬剤名記載なし。交換輸血なし、貧血に対しエリスロポエチン使用。
細田禎三, 他 回生病院医学雑誌 4 巻 p77-9 1995	症例報告。 3820 g の ABO 不適合。日齢 0 に Tbil 8.7 mg/dL で 2.5 g (658mg/kg、ベノグロブリン I) 使用。光療法あり、交換輸血なし。副作用なし。
高木正徳, 他 順天堂医学	症例報告。 ABO 不適合 4 例、Rh 不適合 1 例。2782-3700g、日齢 1-3

41 卷 p487-91 1996	に 1g/kg 使用。投与薬剤名記載なし。光療法 5 例、交換輸血 3 例。短期的な副作用なし。
足立憲昭, 他 日本新生児学会雑誌 32 卷 p293-8 1996	症例報告。 2230-3110g の Rh 不適合 4 例。日齢 0-3 に 2g/kg-920mg/kg 使用 (ヴェノグロブリン III)。 交換輸血 1 例。
小濱守安, 他 小児科臨床 59 卷 p1176-80 1996	症例報告。 RhE 不適合 5 例 (体重 2330-3046g)。交換輸血 1 例あり。 日齢 0-1 に 345-492mg/kg。投与薬剤名記載なし。光療法 4 例。
高橋信, 他 岩手県立病院医学会雑誌 36 号 p27-30 1996	症例報告。 2310-3444g の ABO 不適合 3 例。日齢 0-3 に 1 g/kg (Venilon, S-sulfonated human immunoglobulin) 使用。 副作用なし。光療法あり、交換輸血なし。
今村登志子, 他 日本産婦人科・新生児血液学会誌 6 号 p59-60 1996	症例報告。 2230-3146g の RhD・E 不適合 7 例 (2 例は 1992 年の報告と重複) に 1-5 g/kg (Venilon, S-sulfonated human immunoglobulin)、1-5 日間使用。光療法あり、交換輸血なし。
早川星朗, 他 高山赤十字病院紀要 21 号 p57-61 1997	症例報告。 3490g の ABO 不適合。日齢 1 に 3g (860mg/kg) 使用。投与薬剤名記載なし。副作用なし、光療法あり、交換輸血なし。
中村英記, 他 日本新生児学会誌 33 卷 p712 1997	症例報告。 1820g の RhD 不適合、日齢 0 に 1g/kg 投与。投与薬剤名記載なし。光療法あり。交換輸血なし。
足立憲昭, 他 市立鉏路総合病院医学雑誌 9 号 p132-5 1997	症例報告。 3000g の RhE 不適合。日齢 29 より 3 日間 3g (1g/kg/日、グロベニン I) 使用。副作用なし。光療法あり、輸血あり、交換輸血なし。
浜名圭子, 他 大阪小児科学会誌 16 号 p7 1999	症例報告。 2795g の RhE 不適合。日齢 0 に 1g/kg 使用。投与薬剤名記載なし。光療法あり、輸血あり、交換輸血なし。
平山文, 他 日本小児科学会雑誌 103 卷 p607-8 1999	症例報告。 ABO 不適合。500mg/kg 使用。投与薬剤名記載なし。光療法あり、交換輸血なし。
飯沼和枝, 他 日本小児科学会雑誌 103 卷 p1174 1999	症例報告。 2350g の RhD 不適合。日齢 0 に 217mg/kg 使用。投与薬剤名記載なし。胎児水腫あり。交換輸血あり。
須藤なおみ, 他 山形市立病院済生館医学雑誌 27 号 p107-10 2002	症例報告。 2562g の RhE 不適合。日齢 2 に 1g/kg 使用。投与薬剤名記載なし。光療法あり、交換輸血なし。
池田智文, 他 日本未熟児新生児学会誌 15 卷 p520 2003	症例報告。 2884g の RhD 不適合、日齢 0 に 1500mg (520mg/kg) 投与。投与薬剤名記載なし。光療法あり、エリスロポエチン使用 (貧血へ)、交換輸血なし。

<p>望月一弘, 他 小児科臨床 56 卷 p221-4 2003</p>	<p>症例報告。 2880g の Diego b+M 不適合。日齢 1 に非修飾型免疫グロブリンを 2.5g (868mg/kg)。投与薬剤名記載なし。 輸血あり、光療法あり、交換輸血なし。</p>
<p>川上智子, 他 住友病院医学雑誌 30 号 p27-31 2003</p>	<p>症例報告。 2566-3680g の ABO 不適合兄弟例。日齢 0 に 2.5g (679mg/kg) 使用。対象 4 例で、3 例に 0.7~1.2g/kg 使用。投与薬剤名記載なし。光療法 4 例、交換輸血 2 例。</p>
<p>松本隼人, 他 日本未熟児新生児学会誌 16 卷 p546 2004</p>	<p>症例報告。 1222gRhC+D 不適合。日齢 0, 3 に 1.6g/kg (1g/kg+0.6g/kg) 使用。投与薬剤名記載なし。輸血あり、光療法あり、交換輸血なし。</p>
<p>市川知則, 他 日本小児科学会雑誌 108 号 p997-1000 2004</p>	<p>症例報告。 3210g の Diego b 不適合。日齢 0 に 1.5g (467mg/kg) 使用。投与薬剤名記載なし。副作用なし、光療法あり、EPO 使用あり、交換輸血あり。</p>