

医薬品名：エチゾラム

|                                   |   |  |
|-----------------------------------|---|--|
| 4. (1)<br>適応疾病<br>の重篤度<br>等       | 別添2 (イ)<br>①の該当性<br>について  | うつ病は悪化により自殺に至る重篤な問題である。神経症、心身症そのものは直接生命重大な影響を及ぼすものではないが悪化すると高率にうつに陥るため、自殺を増加させる。 |
|                                   | 別添2 (イ)<br>②の該当性<br>について  | 心身症、神経症、うつ病はいずれも疾病自体では身体的に生命を脅かすものではないが、患者および家族の日常生活を妨げ、著しくQOLを悪化させる疾病である。       |
|                                   | 別添2 (イ)<br>③の該当性<br>について  | 上述の通り心身症、神経症、うつ病は重篤度は軽度のものから、日常生活に著しく影響を及ぼす重篤なものまでである。                           |
|                                   | <p>評価理由</p> <p>心身症、神経症、うつ病はいずれも疾病自体では身体的に生命を脅かすものではないが、悪化すると社会参加が不可能になり、患者および家族の日常生活を妨げ、著しくQOLを悪化させる。さらにうつ病が悪化した場合には自殺にいたる。本邦では小児の心身症、神経症、うつ病はいずれも増加傾向にあり、本薬剤の適正使用により、これらの症状の軽減ならびに小児の健やかな発達が期待できる。</p> |  |
| <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p> |   |  |

|                                   |   |   |
|-----------------------------------|---|---|
| 4. (2)<br>小児科領域における医療上の有用性        | 別添2 (ウ)<br>①の該当性について  | 小児の心身症に対する適切な薬物療法は確立されているとはいえない。                          |
|                                   | 別添2 (ウ)<br>②の該当性について  |   |
|                                   | 別添2 (ウ)<br>③の該当性について  | 国内では小児に対する抗不安薬として対症療法的ではあるが使用頻度は高く、有効性も一般的に認められていると考えられる。 |
|                                   | <p>評価理由</p> <p>エチゾラムは成人領域では非常に使用頻度の高い薬剤であり、さらに神経症、心身症、うつ病と適応の範囲が広い。プライマリ・ケア医に広く用いられている薬剤であり、本剤の小児適応ならびに容量が設定されることにより、小児科領域によるこれらの問題への対応に寄与すると考えられる。</p> |   |
| <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p> |   |   |
| 5. 優先度                            | <p>有効成分中の6→5位<br/>(小児神経学会・小児心身医学会・小児精神神経学会3学会合同委員会<br/>5成分中の6→5位)</p>   |   |



学会名：小児神経・小児心身・小児精神神経学会

医薬品名：エチゾラム

|        |  |
|--------|--|
| 7. 連絡先 | <p>学会名：小児神経学会・小児心身医学会・小児精神神経学会 3 学会合同委員会</p> <p>担当者：石崎優子（小児心身医学会代表）</p> <p>所 属：関西医科大学小児科学教室</p> <p>連絡先：〒570-8506</p> <p>守口市文園町 10-15</p> <p>電話番号 06-6992-1001</p> <p>FAX 番号 06-6993-5101</p> <p>E-mail アドレス <a href="mailto:ishizaky@takii.kmu.ac.jp">ishizaky@takii.kmu.ac.jp</a></p> |
|--------|--|

| 番号 | 学会名              | 販売名 | 一般名   | 文献題名  | 著者名        | 文献発表先、発表年                          | 参考 | 文献の概要  | 学会見解                                    |
|----|------------------|-----|-------|---|------------|------------------------------------|----|--|---|
| 1  | 日本小児神経・心身・精神神経学会 | デパス | エチゾラム | コ・メダイカルススタップのための子どもの薬物療法                            | 市川宏伸       | 児童青年精神医学とその近接領域 45(2):104-11, 2004 |    | 児童青年精神科における薬物治療の特徴・薬物の種類について概説。  | エチゾラムが小児精神科の臨床では汎用されていることを裏付ける内容。       |
| 2  |                  | デパス | エチゾラム | 小児によく使う薬、重要な薬31回精神薬                                 | 塩川宏郷, 宮本信也 | 小児科臨床, 57(4):831-837, 2004         |    | 小児に適用されることのある向精神薬について概説。小児の精神医学領域で使用される薬物はごく少数であり、あくまで対症療法である。                         | エチゾラムが小児精神科の臨床では汎用されていることを裏付ける内容。       |
| 3  |                  | デパス | エチゾラム | 睡眠薬と抗不安薬の安全な使い方 小児科領域における留意点                        | 古城昌展, 小川昭之 | 臨床と研究, 73(2):331-333, 1996         |    | 代表的な睡眠薬・抗不安薬の小児に対する用法・用量の概略、更に代表的なベンゾジアゼピン系薬物(エチゾラム含)の特徴を示し、小児における抗不安薬の使用法、使用上の留意点を解説。 | エチゾラムが小児精神科の臨床では汎用されていることを裏付ける内容。       |
| 4  |                  | デパス | エチゾラム | 起立性調節障害の病態と薬の選択 起立性調節障害への精神安定剤の使い方 特に登校拒否(不登校)との関連性 | 星野仁彦       | 薬局, 46(2):183-187, 1995            |    | 小児心身症と関連する登校拒否(不登校)について解説し、エチゾラムを含む抗不安薬の治療的意義と有効性、使用方法に言及。                             | エチゾラムが小児精神科の臨床では汎用されていることを裏付ける内容。       |
| 5  |                  | デパス | エチゾラム | 小児薬物療法の実際 ヒステリー                                     | 清水将之       | 小児内科, 20(臨増):450-451, 1988         |    | 小児に見られるヒステリー-神経症に対する薬物療法を概説。   | エチゾラムが小児精神科の臨床では汎用されていることを裏付ける内容。       |
| 6  |                  | デパス | エチゾラム | 不眠と不安の薬物療法 睡眠薬と抗不安薬の使い方の実際 思春期                      | 白井宏幸, 三浦素男 | 臨床と研究, 76(2):300-304, 1999         |    | 思春期に多い睡眠障害と睡眠薬の選択基準を解説。また思春期によくみられる不安をきたす状態について抗不安薬の使い方を説明。                            | エチゾラムが小児精神科の臨床では汎用されていることを裏付ける内容。       |
| 7  |                  | デパス | エチゾラム | 精神神経科外来診療におけるEtizolam(デパス)の有効性                      | 前田博ら       | 新薬と臨床, 36(6):928-936, 1987         |    | 10代8例を含む精神神経科患者212例へのエチゾラムを処方した報告。10代症例の疾病は不明だが、改善以上が3例、やや改善以上6例、全例で副作用は4.2%。          | 疾患が特定できないが、精神科関連疾患におけるエチゾラムの有効性と安全性の報告。 |

## 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 日本小児遺伝学会 永井 敏郎 獨協医科大学越谷病院小児科

### 研究課題

- ①. ダウン症の日常生活能力改善に対する塩酸ドネペジルの有用性
- ②. プラダー・ウイリー症候群（PWS）の体組成改善目的の成長ホルモン（GH）適応拡大

**研究要旨** 小児遺伝学会は、元来薬剤を使用して救命するという領域ではなく、患者の日常生活能力改善にむけて社会的支援が中心であった。しかし、以前は、疾患の一症状と考えられていた病態が、薬剤の使用により改善されうる可能性が考えられるようになった。本学会では、①. ダウン症の日常生活能力改善に対する塩酸ドネペジルの有用性、②. プラダー・ウイリー症候群（PWS）の体組成改善目的の成長ホルモン（GH）適応拡大、について検討した。①に関しては、近藤らがすでにダウン症患者に塩酸ドネペジルの使用を行い、その有用性、血中動態、副作用検査のための塩酸ドネペジル血中濃度測定結果、などを報告している。②に関しては、PWSにおけるGH療法が体組成を改善することはすでに周知であり、EU諸国では、体組成改善目的でも使用が認可されている。永井らが、BMIやDEXA法による体組成解析データを報告している。現在、CTスキャンを用いた手法で内臓脂肪への影響のデータを集積中である。

### 研究協力者

近藤 達郎 長崎大学医学部小児科学教室助  
教授

BFコリン作動性ニューロンの機能を維持することが知られている。そのため、エストロゲン製剤の補充療法は、アルツハイマー病やダウン症に有用である可能性が推察される。これの投与により学習能力向上が認められ、コリンアセチルトランスフェラーゼ陽性ニューロンの増加やコリン作動性ニューロン増加が見られた。

塩酸ドネペジルは、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する薬剤である。そのため、塩酸ドネペジルは、軽度から中等度のアルツハイマー病の痴呆症状の進行を抑制する薬剤として使用されている。この塩酸ドネペジルをダウン症患者に使用し、知能の退行に有用か否かについて検討する。

倫理的観点では、獨協医科大学越谷病院と長崎大学付属病院の倫理委員会ですでに承認を得ており（資料添付）、患者とご家族に趣旨を説明し、承諾の得られた患者を対象に治験を実施する。倫理委員会では、治療対象者の詳細な規定は設けなかったが、原則、16歳以上で急激な退行を認める患者に限る。

治療効果の判定方法は、同一者或いは、同一グループ

### A. 研究目的

- ①. ダウン症患者で高頻度に見られる神経学的退行に対して塩酸ドネペジルの有用性を検討する。
- ②. プラダー・ウイリー症候群（PWS）の体組成改善へのGHの有効性を検討する。

### B. 研究方法

- ①. ダウン症は、他の先天異常症疾患と同様、根本的治療はなく、早期診断による医学的管理、保育、教育、訓練など総合的な療育が行われている。このような治療環境の中で、療育療法に併用効果を期待して、薬物療法が検討されてきている。例えば、ビタミン類や5-ヒドロキシトリプトファンなどが試みられたが、運動、言語、知能などでは有意な効果は得られなかった。エストロゲンは、

の評価が望ましいため、東京学芸大学教育実践研究支援センターの菅野敦教授の施設での評価を原則とする。

②. 獨協医科大学越谷病院小児科でフォロー中の PWS 患者 35 名を対象に、GH 治療開始以前から治療開始後 6 ヶ月毎の DEXA 法で体組成の経過を判定する。

## 研究結果と考察

### ①. ダウン症の日常生活能力改善に対する塩酸ドネペジルの有用性

全国に約 10 万人いるとされるダウン症患者の少なからずが、突然の発達の停滞、退行、あるいは成人してからの自閉傾向を示す事が知られており、その症状は成人のアルツハイマー病と類似している。神経退行の原因は、不明であるが、ダウン症患者では、神経伝達物質アセチルコリンの低下が以前から知られている。アルツハイマー病で適応となっている塩酸ドネペジルは、アセチルコリン分解酵素の阻害剤で、脳内アセチルコリンの増加をもたらす薬剤である。これをダウン症患者に用いる事で、神経退行の改善が期待できる。

現在まで、長崎大学小児科での患者 2 名の詳細な報告と薬物の血中濃度測定が可能となり、近藤らが報告している。塩酸ドネペジルは、神経退行を明らかに改善したが、消化器症状などの副作用が見られた。塩酸ドネペジル血中濃度測定結果では、ダウン症患者では明らかに健常対象に比較して高値であった。これらの副作用は血中濃度のモニターを行うことでコントロール可能であった。

今後、本格的な臨床試験を考えたいが製薬企業（エーザイ）からの支援は充分ではなく、現在患者家族が薬を購入する形で治験が行われている。

### ②. プラダー・ウィリー症候群 (PWS) の体組成改善目的の成長ホルモン (GH) 適応拡大

PWS 患者の低身長に対する GH 適応が認可され約 5 年が経過している。すでに、GH の身長促進効果は、明らかとなっている。しかし、本来 PWS に対する GH 適応は、PWS 患者の体組成改善を目的にオーファン指定された経緯がある。さらに、GH 治療終了後体組成悪化の症例が国内でも少なからず出てきている。さらに、EU 諸国では、GH 適応が体組成改善でも認可されているため、低身長でのみ認可されているアメリカ、日本とことなり、成人でも

GH 使用が可能である。そのため、EU V.S. アメリカ・日本で国際的なコントロール成績が出始めている。結果は、明らかに EU 諸国の成績がより良いものとなってきている。

GH の体組成改善効果については、図 1 に示す如く、治療開始後 6 ヶ月で顕著に改善し、その後 30 ヶ月の時点でも有意な改善を維持しており、有効と判断される。DEXA 法での健闘が困難な施設では、BMI で代替可能と思われる (図 2)。患者の将来の心臓・脳血管系の合併症の頻度は、体脂肪より内臓脂肪に相関することが知られていることから、現在我々は CT スキャンを用いた手法 (Fat スキャン) で内臓脂肪を GH 使用前後で解析している (図 3)。適応拡大認可に向けて、今後より症例を増加し長期のデータを集積する。

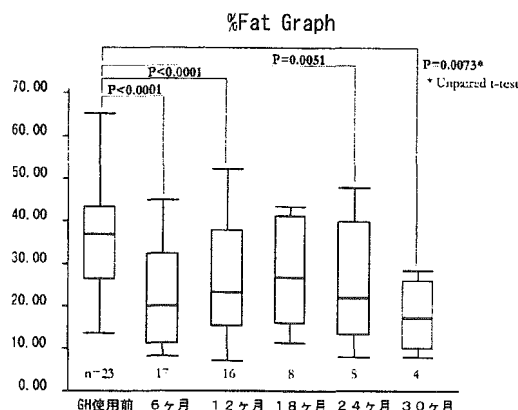


図 1 GH 治療に伴う体組成の変動

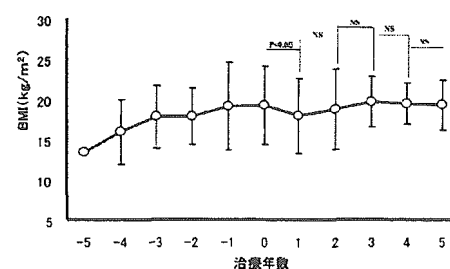
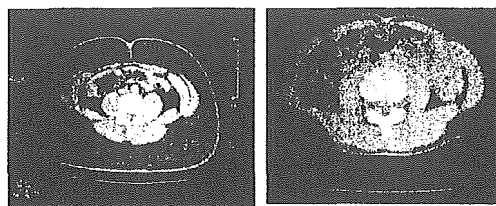


図 2 成長ホルモン療法に伴う BMI の推移 (治療開始後一年目で BMI は改善し、以後維持している)



成長ホルモン未使用 成長ホルモン使用中

図 3 Fat scan での内臓脂肪の評価 (GH 使用患者では皮下脂肪減少に加え内臓脂肪がほとんど見られない)

## 研究発表

1. 近藤達郎, 森内浩幸. 塩酸ドネペジル投与でのダウン症候群患者の日常生活能力改善に関する基礎的研究. 第49回日本人類遺伝学会 東京 2004 10月12-15日
2. Kondoh T, Amamoto N, Doi T, Hamada H, Ogawa Y, Nakashima M, Sasaki H, Aikawa K, Tanaka T, Aoki M, Harada J, Moriuchi H. Dramatic improvement in Down syndrome-associated cognitive impairment with Donepezil. *Ann Pharmacoth* 39:563-566, 2005
3. Nakashima M, Sasaki H, Moriuchi H. Pharmacokinetics of donepezil in Down syndrome. *Ann Pharmacoth* 39:572-575, 2005
4. 永井敏郎: プラダー・ウイリー症候群の最近の話題. 小児健康フォーラム. 名古屋, 2004年12月
5. Nagai T, Obata K, Yoshino A, Katada Y, Takahashi E, Murakami N, Sakuta R, Niikawa N. Cause of sudden, unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with and without growth hormone treatment. *Am J Med Genet* 136:45-48, 2005
6. 永井敏郎. プラダー・ウイリー症候群の成長曲線. 藤枝憲二監修. 診断と治療社. P28-30, 2005.
7. 永井敏郎. プラダー・ウイリー症候群. 成長障害のマネージメント. 藤枝憲二監修. 医薬ジャーナル社. P89-95, 2005.
8. 永井敏郎. Prader-Willi 症候群の健康管理ガイドライン. 遺伝子医療の基盤整備に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金, 子ども家庭総合研究事業. 主任研究 古山純一, 分担研究者 黒木良和, 平成 17 年 3 月, p42-48
9. 永井敏郎. Prader-Willi 症候群の呼吸不全と成長ホルモン. 成長発達 Vol 12 No.1.12:1-7, 2005
10. 永井敏郎. 臨床に直結する内分泌・代謝疾患治療のエビデンス. Prader-Willi 症候群に対する成長ホルモン療法. P24-27. 監修 阿部好文, 西川哲男. 文光堂. 2004年11月.
11. 永井敏郎. 成長曲線は語る: 疾患別成長曲線解説 I プラダー・ウイリー症候群の成長曲線. p15-19. 2004年8月.
12. 永井敏郎. Highlight of 2004 International PWS Conference. 監修 永井敏郎, 原田徳藏, 長谷川知子. 2004年8月.
13. Nagai T, Obata K, Yoshino A, Katada Y, Takahashi E, Murakami N, Sakuta R. Bone mineral density in patients with Prader-Willi syndrome before and after growth hormone therapy. 37th International Symposium, GH and Growth factors in endocrinology and metabolism. 4-5 March 2005 Athens, Greece
14. 永井敏郎. Prader-Willi 症候群の治療上の問題点. 特別講演, 横浜小児科医会主催学術講演会. 2005 7 23
15. 永井敏郎. Prader-Willi 症候群の最近の知見. Prader-Willi 症候群学術講演会. 信州大学. 10 14, 2005
16. 永井敏郎. プラダー・ウイリー症候群の治療の現状. プラダー・ウイリー症候群, 第4回勉強会. 長野県立こども病院. 10 15, 2005
17. 馬場一徳, 加治正行, 永井敏郎. Prader-Willi 症候群での成長ホルモン療法が側弯症に与える影響について; 全国アンケート調査による集計. 第39回日本小児内分泌学会. 東京. 10 20-22, 2005
18. 永井敏郎. プラダー・ウイリー症候群の臨床. プラダー・ウイリー症候群講演会. 2006 2 25 高知
19. 永井敏郎. プラダー・ウイリー症候群の臨床. プラダー・ウイリー症候群講演会. 2006 3 11 埼玉



## 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

日本小児神経学会・日本小児心身医学会・日本小児精神神経学会合同研究

小児精神・心身領域関連3医学会代表委員

分担研究者 日本小児精神神経学会 宮島 祐 東京医科大学小児科学教室講師

分担研究者 日本小児心身医学会 石崎 優子 関西医科大学小児科学教室講師

分担研究者 日本小児神経学会 大澤 真木子 東京女子医科大学小児科学教室教授

**研究要旨** 小児精神神経・小児心身領域に関連する日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会の3医学会は、平成10年度から学会員に対して、この領域の薬剤の適正使用とその意識に関する意識調査、ならびに小児適応外薬剤のプライオリティリスト作成について共同研究をおこなってきた。平成16年度には小児神経学会の評議員ならびに小児心身医学会、小児精神神経学会会員のうちの小児科医に対してアンケート調査を実施し、プライオリティリストの刷新をおこなった。その結果、優先順位上位5薬剤のうち、注意欠陥/多動性障害(ADHD)に対するメチルフェニデート(MPH)の小児適応拡大要望が第一位に挙げられた。MPHについては、平成10年度からの本研究班活動結果をもとに、平成15年度から厚生労働科学研究;小児疾患臨床研究事業において、本研究班における3医学会が基盤となって「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(主任研究者;宮島 祐)(略称;小児科用ADHDガイドライン作成研究班)が立ち上げられ、本研究班の活動と並行してMPHについての研究をおこなっていることから、本年度の研究として、このガイドライン作成研究班の研究状況を踏まえ、MPHの現状について報告する。

### 研究協力者

林 北見 日本小児神経学会  
深井 善光 日本小児心身医学会  
田中 英高 日本小児心身医学会  
永井 章 日本小児心身医学会  
宮地 泰士 日本小児精神神経学会

科学研究;小児疾患臨床研究事業において、本研究班における3医学会が基盤となって「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(主任研究者;宮島 祐)(略称;小児科用ADHDガイドライン作成研究班)が立ち上げられ、本研究班の活動と並行してMPHについての研究をおこなっていることから、本年度の研究として、このガイドライン作成研究班の研究状況を踏まえ、MPHの現状について検討した。

### A. 研究目的

平成16年度の日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会の3医学会合同研究として、小児精神神経領域の薬剤の適正使用とその意識に関する意識調査、ならびに小児適応外薬剤のプライオリティリスト作成をおこなった結果、優先順位上位5薬剤が決定した。このうち注意欠陥/多動性障害(ADHD)に対するメチルフェニデート(MPH)の小児適応拡大要望が第一位に挙げられた。MPHについては、平成10年度からの本研究班活動結果をもとに、平成15年度から厚生労働

### B. 研究内容

#### 1. MPHの現状(表)

- 1) 諸外国の小児適応の状況について調査。
- 2) 教科書の掲載。
- 3) MPH販売会社との連携、情報収集

2. 厚生労働科学研究;小児疾患臨床研究事業「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(主任研究者;宮島 祐)

での研究状況概略

- 1) 医師のみによる多施設共同臨床研究の現状と問題点
- 2) ADHD の診療において小児科医の診療に有用となるガイドラインの方向性についての検討
- 3) 参考文献調査

## C. 結果

### 1. MPH について

小児科における ADHD の治療については、薬物療法のみで済むのではなく包括的医療が重要であることは知られている。しかし、ADHD について MPH を用いた薬物治療を適正におこなうことで、その治療効果が向上することも事実であり、米国、英国、フランス、ドイツをはじめとした主要諸外国において ADHD に対する小児適応となっており、Nelson でも主要な薬物治療の第一に挙げられている。一方、本邦における MPH の適応疾患はナルコレプシーと他剤で治療効果のない遷延性うつに対する併用薬剤としてのみであり、ADHD は適応となっていない。このため地域によっては保険請求で査定を受けたという現実もある。本邦では元々小児精神神経領域の薬剤のほとんどが小児適応となっていない現状と併せ、MPH の薬価が廉価であり新たな治験、適応拡大を企業がこなうことは経済的に見合うものではないこと、さらには MPH の覚醒作用に由来する成人領域での悪用・乱用が社会的問題になっていることなどを理由として、日本での唯一の販売会社は MPH の小児 ADHD への適応拡大は全く念頭になく、医師主導型臨床研究に協力することもできない（社会的な制約がある）との報告を受けている。唯一の救いは、同社が国内外の情報については情報提供の意思は持っており、前述の小児科用 ADHD ガイドライン作成研究班の活動においても情報提供があり、同社の集計する国内データが得られた。

#### 【リタリン®: 厚生労働省へ N 社からの国内報告状況】

#1: 最近3年間の4月1日～3月31日までに完了報告を行った症例数(差し替え報告を行った場合は1件として登録)  
平成14年度: 報告例数5例、死亡例0例、心血管系副作用:0件  
平成15年度: 報告例数17例、死亡例1例(副作用名:

死亡 NOS)、心血管系:0件

平成16年度: 報告例数34例、死亡例2例(副作用名: 死亡)、心血管系:0件

\* 死亡例に小児は含まれていない。

#2: 心血管系の副作用収集体況 (MedDRA / J PT)

2例4件(平成17年度の報告症例) 不整脈2件(準重篤)、高血圧1件(準重篤)、動悸1件(準重篤)

#3: 本邦承認日(当初の適応症; うつ病、抑うつ性神経症): 1957年(昭和32年)10月8日

#4: 企業への問いに対する回答

1) 一年間のリタリン®の販売個数は。

2000年: 販売錠数は約2000万錠

2005年: 販売錠数は約2800万錠

2) そのうち小児に使用されたと推定される量は。

2001年報告書で約10%と掲載した推計値は2000年の社内データで必ずしも正確な値ではなく、また現時点での小児に使用されている比率も不明だが、2000年時点と比較して増加傾向にあると予測。

### 2. 小児科用 ADHD ガイドライン作成研究班における概要

1) 医師のみによる多施設共同臨床研究は、前述のとおり、企業の協力は得られず、結果として研究班により以下の書類を作成し、主任研究者施設(東京医科大学)における倫理委員会への提出し、承認を得た。(1) 通常の治験と同様の内容を網羅した研究計画書、(2) 被検者保護者用の同意説明書、(3) 本人(小児; 6歳—12歳)用の同意説明書、(4) MPHは「麻薬および向精神薬取締法」に該当するため、購入および使用に際しての法律遵守を明記した書類。以上の承認は平成17年9月に提出し、再審査のうえ同11月末日付けで承認された。しかし準備段階で以下の問題点が発生し、結果参加可能施設は2施設のみとなった。

問題点:1) MPHは古典的薬剤でもあり、企業においてもプラセボ薬はすでになく、通常の方法による二重盲検法は実施困難であった。これに対しては米国のこの領域における第一人者であり、上記研究班の海外協力者(アドバイザー)であるNY州立大学Buffalo校教授W.E.Pellham博士のアドバイスによりカプセル充填方式を用いることで実施可能となった。

## 2) 麻薬および向精神薬取締法の解釈の問題。

当初から様々な制約があることは各種報道資料で、社会的問題が山積みしていることは周知であり、常に企業からも警察当局をはじめ様々な制約が課せられていることを伝え聞いていた。このため同法に関係する MPH を研究班の所属する薬局で調合する場合、(1) 別の施設への持ち出し不可能、(2) 各施設で各々薬局の協力が不可欠であった。また各々の施設の倫理委員会を通過しないなども重なり、しかも 6 施設では薬局の協力が得られない事態が発生、前述のように実施可能は 2 施設となった。結果、臨床研究は平成 18 年 1 月から 3 月まで小規模で実施となった。

2) ADHD の診療において小児科医の診療に有用となるガイドラインの方向性については、文部科学研究事業、および精神保健研究事業からも各々報告書が提出され、多数の情報が網羅されているものである。しかし日常診療にて多数の患者を診察、時間的制約が多く、かつ小児精神神経領域に必ずしも精通していない一般小児科医にとって、必ずしも使用しやすいとは言い難い側面も指摘されていた。上記研究班ではこの点を踏まえて、アルゴリズムを用いたり、実際の診療の場面を想定した Q&A を随所に織り込むなど工夫し、かつ親の会のメンバーをアドバイザーとして参加していただくなど、臨床現場で使用しやすいガイドラインを作成した。詳細は同研究班の報告書を参照していただきたい。

## D. 結論

MPH は ADHD に対する小児適応は社会的にも極めてニーズが高いことは周知の事実である。しかし、その使用方法はガイドラインのないまま現場の医師の裁量で処方されており、診断の曖昧さ、過量投与、長期投与、包括的医療の不備なままで薬物投与のみおこなわれていることが少なからず認められる現実が従来のアンケート調査で明確となっていた。これらの問題点を、我々は深く反省しなければならない。本薬剤に対する社会的ニーズの高さを自覚し、エビデンスあるデータ集積とともに、診療の現場で有用なガイドラインを作成することが、小児適応拡大の道を開く上で不可欠と考える。

## F. 論文発表

1. 宮島祐, 中嶋光博, 星加明德. 小児の心身症: 生物学的背景と疾患概念の変化, 小児の徴候と小児科の役割について. 小児科診療 2005,57,235-242.
2. 宮島祐, 星加明德. チックの薬物療法. 日本小児臨床薬理学会誌, 2005,17 (1) 70-73
3. 宮島祐. ADHD の病態仮説. 臨床精神薬理, 2005,8,875-877
4. 宮島祐. これだけは知っておきたい小児医療の知識, 31 行動異常, pp393-396, 新興医学出版社, 東京, 2006
5. 宮島祐. これだけは知っておきたい小児医療の知識, 33 チック, pp403-406, 新興医学出版社, 東京, 2006

## 【報告書】

1. 石崎優子, 他. 厚生労働科学研究費補助金厚生労働省医薬品・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 (H16- 医薬 -001)」平成 16 年度分担研究報告「日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会会員の向精神薬を主とした薬物の適正使用とその意識に関する意識調査」、p261-266.
2. 宮島 祐, 他. 厚生労働科学研究費補助金厚生労働省医薬品・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 (H16- 医薬 -001)」平成 16 年度分担研究報告「小児の向精神薬の適正使用に関する製薬会社の意見」、p269-271.
3. 宮島 祐. 厚生労働科学研究費補助金小児疾患臨床研究事業「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 (H15- 小児 -003)」平成 16 年度総括報告書 1-4.
4. 宮島 祐. 厚生労働科学研究費補助金小児疾患臨床研究事業「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 (H15- 小児 -003)」平成 16 年度分担研究報告書「ホームページ作成」 p48-56.
5. 宮島 祐. 厚生労働科学研究費補助金小児疾患臨床研

究事業「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(H15-小児-003)」平成16年度分担研究報告書「米国出張・視察報告書」p57.

## G. 研究発表

### 【学会発表ならびにシンポジウム】

1. 宮島祐. 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設立の経緯と研究課題の概要について 第47回日本小児神経学会シンポジウム. 2005年5月.
2. 石崎優子、他. 小児神経、小児心身および小児精神神経学会会員の向精神薬の適正使用に関する意識調査. 第32回日本小児臨床薬理学会. 2005年10月.
3. Yuko Ishizaki, et al. Pediatrician's Perspectives for

the Common Psychosocial Problems of Children in Japan. The 1st Congress of Asian Society for Pediatric Research. 2005年11月.

4. 小平かやの、林北見、猪子香代、大澤真木子. てんかんとADHDに関する検討. 第25回東京てんかんフォーラム. 2005年6月.
5. 小林由佳、小平かやの、猪子香代、大澤真木子. トウレット障害へのquetiapineとfluboxamine. 第93回日本小児精神神経学会. 2005年6月.
6. 猪子香代、小林由佳、小平かやの、林北見、大澤真木子. 注意欠陥多動障害の症状尺度の検討. 第94回日本小児精神神経学会. 2005年10月.

## H. 知的所有権の取得状況

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

研究協力者 日本外来小児科学会 関口 進一郎 慶應義塾大学医学部小児科学教室

日本外来小児科学会が取り上げる薬剤は、抗インフルエンザ薬のオセルタミビル、解熱・鎮痛薬のアセトアミノフェンの2剤である。

オセルタミビルについては、1歳未満の乳児に対する適応の拡大を、アセトアミノフェンについては、用量・用法の適正化を提案したい。

### 研究協力者

伊藤 雄平 田原 卓浩 橋本 剛太郎  
藤田 位 横田 俊平  
日本外来小児科学会薬事委員会

### 海外承認

米・英・独・仏などでは、1歳以上で適応あり。

リン酸オセルタミビル（販売名：タミフル®カプセル 75、タミフル®ドライシロップ 3%、中外製薬株式会社）は、A型またはB型インフルエンザウイルス感染症の治療に用いる薬剤である。用法・用量については、「通常、成人にはオセルタミビルとして1回75mgを1日2回、5日間、用時懸濁して経口投与する。通常、幼小児にはオセルタミビルとして、1回2mg/kg（ドライシロップ剤として66.7mg）を1日2回、5日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1回最高用量はオセルタミビルとして75mgとする」と定められている。したがって、対象年齢は1歳以上である。

リン酸オセルタミビルは、1999年9月30日にスイス（ロシュ社）で誕生し、アメリカ合衆国ほか世界96の地域または国において承認されている。

欧米におけるリン酸オセルタミビルの小児に対する用法・用量の記載は次のとおりである。

小児患者：タミフルは1歳未満患者のインフルエンザの治療は適応しない。

1歳以上の小児患者及びカプセルを嚥下できない成人患者に対するインフルエンザ治療におけるタミフルの経口懸濁液の臨床推奨用量

| 体重(kg)          | 体重(ポンド)           | 推奨用量(5日間)   |
|-----------------|-------------------|-------------|
| ≤ 15 kg         | ≤ 33 ポンド          | 30 mg, 2回/日 |
| 15 kg < ≤ 23 kg | 33 ポンド < ≤ 51 ポンド | 45 mg, 2回/日 |
| 23 kg < ≤ 40 kg | 51 ポンド < ≤ 88 ポンド | 60 mg, 2回/日 |
| 40 kg <         | 88 ポンド <          | 75 mg, 2回/日 |

したがって、欧米においても1歳未満のインフルエンザ患者への投与は承認されていないのが現状である。しか

### 1. リン酸オセルタミビル

【要望内容の概要】ドライシロップ剤の1歳未満の乳児に対する適応拡大

【要望年齢】1歳未満の乳児

【カテゴリー分類】

医薬品の類型：2) - (ア) —①

2) 国内に同一有効成分および同一剤型の医薬品はあるが、特定の年齢群の必要な適応がないもの

(ア) 小児の他の適応はある（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

優先度の根拠

(ア) エビデンスレベル：欧米の、承認審査に係る薬事規制が我が国と同等と考えられる国で承認された効能・効果及び用法・用量を持つ医薬品

(イ) 適応疾病の重症度：適応疾病は重篤ではないが、多数の小児が罹患し、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

(ウ) 小児科領域における医療上の有用性：既存の治療法がない

しながら、1歳未満のインフルエンザ患者に対して投与が承認されている、他の抗インフルエンザ薬もない。

## 乳児(1歳未満)のインフルエンザに対する治療の実態調査

インフルエンザウイルス感染症において、1歳未満の乳児への投与が承認されている抗インフルエンザ薬はない。しかしながら、乳児のインフルエンザウイルス感染症はときに重篤となり、気管支炎や肺炎、中耳炎、インフルエンザ脳症などの合併症を起こすことがあるため、インフルエンザに罹患した乳児に対しても抗インフルエンザ薬投与の必要性を感じる場面が少なくない。実際には、オセルタミビルは幼児・小児の用量(1回2mg/kgを1日2回、5日間、用時懸濁して経口投与)を目安に、乳児に対しても投与されている。一方、幼若ラットに対する高用量投与実験において死亡例がみられたこと、幼若ラットの脳でのオセルタミビル曝露量が極めて高かったことから、「1歳未満の患児(低出生体重児、新生児、乳児)に対する安全性は確立していない」とされる。また、オセルタミビルが投与された小児において、頻度は少ないものの、精神神経系の副作用(意識障害、譫妄、興奮、異常行動、幻覚、妄想、痙攣等)が報告されている。そこで、1歳未満のインフルエンザウイルス感染症において行われている治療内容、また、治療に関連する有害事象の発現頻度、について調査することとした。

### A. 研究目的

1歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者について、以下の2点を検討する。

- 1) 治療のパターンを明らかにする
- 2) 治療のパターンによる有害事象等の発現頻度を比較する

ここで、考えられる治療のパターンとは、以下の3つである。

- ①抗インフルエンザ薬の投与(抗インフルエンザ薬以外の治療薬併用を含む)
- ②抗インフルエンザ薬以外の治療薬のみを投与する
- ③治療薬を投与しない

### B. 研究対象

本研究の対象症例は、2005年1月1日から3月31日までの3ヶ月間に、小児科関連学会の医師が所属する調査実施施設を受診し、①臨床症状(発熱、咳嗽、鼻汁など)、②インフルエンザウイルス抗原迅速診断検査、に基づき、「インフルエンザウイルス感染症」と診断された1歳未満の全症例である。

### C. 研究方法

調査実施施設を受診した1歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者の全例を対象に調査した。

- 1) 登録方式
- 2) 患者の保護者は「症状観察用紙1」および「症状観察用紙2」に記入し、再来時に持ってくるか、または郵便で返送する。「症状観察用紙1」には治療開始から1週間の状況を観察して記入する。「症状観察用紙2」には1週間経過後から4週間経過までの状況を観察して記入する。
- 3) 医師は、回収した「症状観察用紙1」および「症状観察用紙2」を調査票に貼付したうえ、調査票の必要箇所に記入する。

### D. 評価・解析

治療群別に、インフルエンザの症状の程度を集計する。さらに、月齢、インフルエンザワクチン接種の有無、インフルエンザの型別、合併症の有無、によって分別し、集計した。

各治療群に発現した有害事象等の発現頻度、種類、転帰などを集計した。

### E. 結果

調査は、日本外来小児科学会関連施設の271施設、日本小児感染症学会関連施設の17施設で行われた。両学会に関連する施設が4施設あったため、調査実施施設数は計284施設であった。2005年1月1日から3月31日までに219施設から1815例が登録された。2005年1月1日から7月31日までの調査期間に1771例の調査票が回収された。これらのうち、有害事象の有無の記載がないものや、患者年齢が1歳以上であるものなど、97例を解析対象から除き、残る1674例を対象に、治療パターン

と有害事象の発現に関して解析した。

症例の男女別は、男児 54.5%、女児 45.5%であった。患者の月齢は、6ヶ月未満が 18.2%、6ヶ月以上1歳未満が 81.8%であった。インフルエンザウイルスは A 型が 30.1%、B 型が 60.0%であった。

治療のパターンにより分類すると、①治療薬なし 1.79%、②オセルタミビル（タミフル®）が投与された症例 76.70%、③オセルタミビル以外の抗インフルエンザ薬が投与された症例 0.66%、④抗インフルエンザ薬以外の薬剤のみ投与された症例 20.85%、であった。

### (1) 治療パターン別の有害事象および副作用の発現率

表 1 に治療パターン別の有害事象発現率を示す。副作用を含む有害事象の発現率は 28.08%であった。頻度の高い有害事象は、下痢 58 件、上気道の炎症 57 件、嘔吐 43 件、発疹 36 件、突発性発疹 35 件、低体温 33 件などであった。精神・神経系障害では、熱性痙攣が 9 件、痙攣が 3 件、易興奮性、脳炎、嗜眠、振戦、硬膜下ヒグロームが各 1 件報告された。表 2 には、治療パターン別の副作用発現率を示す。ここで副作用とは、治療薬との因果関係が否定しえない有害事象のことである。

表 1 治療パターンの分布および治療パターン別有害事象発現症例率

| 治療パターン                         | 症例数  | 発現率 (%) | 発現症例数 | 発現率 (%) | χ <sup>2</sup> 検定 (p 値) |
|--------------------------------|------|---------|-------|---------|-------------------------|
| 全症例                            | 1674 | 100%    | 70    | 28.08%  |                         |
| 治療薬なし症例                        | 30   | 1.79%   | 0     | 0.00%   | p=0.016                 |
| オセルタミビル（タミフル®）投与症例             | 1284 | 76.70%  | 55    | 23.99%  |                         |
| オセルタミビル（タミフル®）以外の抗インフルエンザ薬投与症例 | 11   | 0.66%   | 0     | 0.00%   |                         |
| 抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例             | 319  | 20.85%  | 15    | 21.16%  |                         |

表 2 治療パターン別副作用発現症例率

| 治療パターン                         | 症例数  | 発現症例数 | 発現率 (%) | χ <sup>2</sup> 検定 (p 値) |
|--------------------------------|------|-------|---------|-------------------------|
| 全症例                            | 1674 | 89    | 5.32%   |                         |
| 治療薬なし症例                        | 30   | 0     | 0.00%   | p=0.001                 |
| オセルタミビル（タミフル®）投与症例             | 1284 | 86    | 6.70%   |                         |
| オセルタミビル（タミフル®）以外の抗インフルエンザ薬投与症例 | 11   | 0     | 0.00%   |                         |
| 抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例             | 319  | 3     | 0.94%   |                         |

### (2) 重篤な有害事象の発現率

安全性解析対象症例 1674 例における重篤な有害事象発現症例率は 1.49% (25/1674 例)、発現件数は 32 件であった。重篤な有害事象の種類は、気管支炎、ロタウイルス胃腸炎、肺炎、喘息 3 件、細気管支炎、熱性痙攣、下痢各 2 件、突発性発疹、インフルエンザ、ヘモフィルス菌性髄膜炎、中耳炎、急性中耳炎、仮性クレーブ、ブド

ウ球菌感染、低蛋白血症、痙攣、脳炎、硬膜下ヒグローム、嘔吐、多形紅斑、低体温各 1 件、計 32 件 (25 例) が認められた。

治療パターン別では、オセルタミビル（タミフル®）投与症例の重篤な有害事象発現症例率は 1.56% (20/1284 例)、発現件数は 27 件であり、その種類は、気管支炎、肺炎、喘息各 3 件、細気管支炎、ロタウイルス胃腸炎、下痢各 2 件、インフルエンザ、ヘモフィルス菌性髄膜炎、中耳炎、急性中耳炎、ブドウ球菌感染、低蛋白血症、痙攣、熱性痙攣、硬膜下ヒグローム、嘔吐、多形紅斑、低体温各 1 件、計 27 件 (20 例) が認められた。

抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例では、1.43% (5/349 例)、発現件数は 5 件であり、その種類は、突発性発疹、ロタウイルス胃腸炎、仮性クレーブ、脳炎、熱性痙攣各 1 件、計 5 件 (5 例) が認められた。なお、脳炎症例の転帰は死亡であった。

表 3 治療パターン別重篤な有害事象発現状況一覧

| 治療パターン  | 全症例   | 治療薬なし症例 | オセルタミビル投与症例 | オセルタミビル以外の抗インフルエンザ薬投与症例 | 抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例 |
|---------|-------|---------|-------------|-------------------------|--------------------|
| 発現数     | 25    | 0       | 20          | 0                       | 5                  |
| 発現率 (%) | 1.49% | 0.00%   | 1.56%       | 0.00%                   | 1.43%              |

### (3) 精神・神経系障害の発現症例

安全性解析対象症例 1674 例における「精神障害」「神経系障害」に分類された有害事象の発現症例数は 17 例 (1.02%)、17 件であった。

治療パターン別では、オセルタミビル投与症例では熱性痙攣 5 件、痙攣 3 件、易興奮性、嗜眠、振戦、硬膜下ヒグローム各 1 件の計 12 件 (0.93%) であり、オセルタミビル以外の抗インフルエンザ薬投与症例では熱性痙攣 1 件 (9.09%)、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例では熱性痙攣 3 件、脳炎 1 件の計 4 件 (1.15%) であった。

オセルタミビルとの因果関係が否定されなかった有害事象 (= 副作用) は、易興奮性、嗜眠、振戦、硬膜下ヒグローム各 1 例 1 件、計 4 例 4 件であり、「神経系障害」「精神障害」に分類された副作用発現症例率は 0.31% (4/1284 例) であった。

表4 治療パターン別「神経系障害」「精神障害」に分類される有害事象発現状況一覧

| 治療パターン        | 症例数               |         |             |                        |                    |
|---------------|-------------------|---------|-------------|------------------------|--------------------|
|               | 全症例               | 治療薬なし症例 | オセルタミビル投与症例 | オセルタミビル以外のインフルエンザ薬投与症例 | 抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例 |
| 症例数           | 167               | 30      | 284         | 11                     | 20                 |
| 有害事象の発現症例数    | 7                 | —       | 12          | —                      | 1                  |
| 有害事象の発現割合     | 7                 | —       | 12          | —                      | 1                  |
| 有害事象の発現割合     | 4.0%              | 0.0%    | 4.2%        | 0.0%                   | 5.0%               |
| 有害事象の種類       | 有害事象の種類別発現症例数(割合) |         |             |                        |                    |
| 精神障害<br>も、興奮性 | 1 (0.6%)          | —       | 1 (0.4%)    | —                      | —                  |
| 神経系障害         | 15 (9.0%)         | —       | 11 (3.9%)   | 1 (9.1%)               | 1 (5.0%)           |
| 麻痺            | 3 (1.8%)          | —       | 3 (1.1%)    | —                      | —                  |
| 筋力低下          | 2 (1.2%)          | —       | 2 (0.7%)    | —                      | —                  |
| 熱性けいこ         | 8 (4.8%)          | —       | 5 (1.8%)    | 1 (9.1%)               | 1 (5.0%)           |
| 嘔吐            | 2 (1.2%)          | —       | 1 (0.4%)    | —                      | —                  |
| 便秘            | 1 (0.6%)          | —       | 1 (0.4%)    | —                      | —                  |
| 頻脈・心動悸        | 1 (0.6%)          | —       | 1 (0.4%)    | —                      | —                  |

(4) 死亡例

本調査で報告された死亡症例は1例であった。

発現した有害事象は、脳炎であり、担当医師のコメントとして、「インフルエンザ発症後4時間ほどで脳炎を併発した。転送先で多臓器不全を併発して死亡した。」とされている。当該症例は、抗インフルエンザ薬以外の治療薬が投与された症例であるが、治療薬との因果関係は否定されている。

F. 考察

以上の結果から、1歳未満のインフルエンザ患者にオセルタミビル(タミフル®)を投与した症例では、有害事象全体の発現率は治療薬のない症例と比べて同等であった。また、オセルタミビル投与症例の有害事象発現率は、他の治療薬の症例と比べてやや高かった。しかしながら、本調査を実施する要因となった、幼若ラットの高用量投与実験の結果から懸念される「精神障害」「神経系障害」に分類される有害事象の発現率およびその種類は、他のインフルエンザに対する薬剤を投与した症例と比べ同程度であった。全体として、本調査の結果から、1歳未満のインフルエンザ症例に対してオセルタミビルを投与する場合に、安全性に関する新たな問題は認められなかった。

1歳未満のインフルエンザウイルス感染症に対するオセルタミビル投与は、有害事象の発現を増加させるものではないと考えられる。したがって、1歳未満の患者に対する使用経験のデータとして添付文書に記載する参考資料にはなるかもしれない。

オセルタミビルの1歳未満の乳児に対する適応拡大を考えるうえでの問題点は、次の2点である。第一に、対

象年齢の下限をいかに設定するかという点、第二に、乳児に対するオセルタミビルの適正用量の設定である。

2. アセトアミノフェン

【要望内容の概要】小児に対する用量・用法の適正化

【要望年齢】新生児を含む小児

【カテゴリー分類】

医薬品の類型:3)-(イ)

3) 国内に同一有効成分、同一剤型及び同一適応の医薬品はあるが、小児(あるいは特定の年齢群)の用量が不明確のもの

(イ) 海外の添付文書では明確な用量記載がある

優先度の根拠

(ア) エビデンスレベル: 欧米の、承認審査に係る薬事規制が我が国と同等と考えられる国で承認された効能・効果及び用法・用量を持つ医薬品

(イ) 適応疾病の重症度: 適応疾病は重篤ではないが、発熱はもっともありふれた症状の一つである。アセトアミノフェンの使用頻度の高さを考慮すると、優先順位は高いといえる。

(ウ) 本邦で広範に使用され、用法・用量等を適正化することによる臨床現場への影響が大きい

海外承認

米・英・独・仏などで承認あり

アセトアミノフェンは小児科領域の解熱を目的に広く用いられている薬剤である。スペイン、アセトアミノフェン、アテネメン、アトミフェン、アニルメ、アニルメS、アフロギス、アルピニー、アンヒバ、カルジール、カロナール、コカール、トワサルA、ナバ、ネオセデナール、バラセタ、ピリナジン、ピレチノールなどの販売名で販売されている。関係企業は多数あり、丸石製薬(株)、東洋製薬化成(株)、小野薬品工業(株)、健栄製薬(株)、吉田製薬(株)、大正薬品工業(株)、鶴原製薬(株)、高田製薬(株)、長生堂製薬(株)、(株)科薬、佐藤製薬(株)、日新製薬(株)-山形、エスエス製薬(株)、(株)三和化学研究所、アボットジャパン(株)、大洋薬品工業(株)、昭和薬品化工(株)、和光堂(株)、東和薬品(株)、(株)模範薬品研究所、メル



ク・ホエイ(株)、シオエ製薬(株)、日本新薬(株)、山之内製薬(株)、岩城製薬(株)などである。

### (1) 添付文書記載内容の不一致

小児の解熱薬として、アセトアミノフェンは汎用されているにもかかわらず、本邦の医薬品添付文書では、医療薬と一般薬でアセトアミノフェンの用法に整合性がない。また内服薬と坐剤の用法の内容についても表記が異なっている。

例を示すと、現在の医薬品添付文書によると、医療薬としてのアセトアミノフェンの使用は、内服では「原則として1日2回まで」、坐剤では「通常1日1回」である。一方、一般薬の宇津こども熱さまし<sup>®</sup>の使用上の注意には「1日3回まで」「服用間隔4時間以上」とある。また、タイレノールA<sup>®</sup>、タイレノール細粒<sup>®</sup>、タイレノール小児用<sup>®</sup>、タイレノールチュアブル小児用<sup>®</sup>にも「1日3回まで、服用間隔4時間以上」とある。

実際の臨床の現場では、アセトアミノフェンは内服でも坐剤でも、「およそ6時間以上あけて、1日3～4回まで」と指導することが多い。添付文書の記載内容は、現場の用法とも異なっている。

したがって、アセトアミノフェンの用量・用法の適正化が必要である。適切な表記によって、医療の現場と家庭における、解熱薬の使用に関する混乱を避けることができる。

### (2) アセトアミノフェンの用法・用量改訂案

アセトアミノフェンの用法・用量に関しては、以下のとおり改訂することを提案したい。現行のものを一部削除し、下線部を書き換えた。

アセトアミノフェンとして

末・細粒・錠・40%ドライシロップ：通常、成人には1回300～500mgを頓用、原則として1日2回までとし、最大1日1500mgを限度とする。空腹時の投与は避けることが望ましい。なお、年齢、症状により適宜増減する。小児の発熱時には1回10mg/kgを、1回最大15mg/kgを限度として投与する。服用間隔4～6時間以上。最大1日4回を限度とする。ドライシロップは用時懸濁して投与するが、そのまま投与することもできる。

シロップ・20%ドライシロップ：小児に1回10mg/kgを発熱時(増減)、1回最大15mg/kgを限度とし、原則として1日2回まで、空腹時の投与は避けることが望ましい。服用間隔4～6時間以上。最大1日4回を限度とする。ドライシロップは用時懸濁して服用する。年齢別1回投与目安量：12～6歳200mg、5～3歳140mg、2～1歳100mg、11～6ヵ月80mg、5～3ヵ月60mg

坐剤：小児の発熱時には通常1回10mg/kg、最大15mg/kgを限度として、通常1日1回直腸内に挿入する。12～6歳200mg、5～3歳100～200mg、2～1歳100mg、1歳未満50mg。なお、年齢、症状により適宜増減する。投与間隔4～6時間以上。1日4回を限度とする。

### (3) 用法・用量設定の根拠

アセトアミノフェンは、1960年代後半ごろから、アメリカ合衆国をはじめ世界各国で広く用いられている薬剤であり、その安全性は広く認知されている。ライ症候群との関連が懸念され、解熱薬としてアスピリンが用いられなくなったあと、アセトアミノフェンは小児の発熱に対する薬剤として最もよく用いられてきた。経口投与のほかに経直腸投与ができることや、他の非ステロイド系抗炎症薬に比べて腎臓や消化管への副作用が少ないこともアセトアミノフェンが好まれた理由である。1回10～15mg/kg、服用間隔4時間以上、1日5回までという用量・用法を守っているかぎりには、致死的な肝障害その他の大きな副作用は起こりにくいとされている。

アメリカ合衆国における用法・用量は、以下のとおりである<sup>1)</sup>。教科書<sup>2)</sup>やreference book<sup>3,4)</sup>に標準的用法・用量として記載されている。

新生児：経口・経直腸：10-15mg/kg/回、必要に応じて6-8時間ごとに投与。

乳幼児・12歳未満の小児：経口：10-15mg/kg/回、必要に応じて4-6時間ごとに投与。ただし24時間で5回を超えないこと。以下の用量を用いてもよい。

6-11 lbs：0-3 months：40mg

12-17 lbs：4-11 months：80mg

18-23 lbs: 1-2 years: 120mg

24-35 lbs: 2-3 years: 160mg

36-47 lbs: 4-5 years: 240mg

48-59 lbs: 6-8 years: 320mg

60-71 lbs: 9-10 years: 400mg

72-95 lbs: 11 years: 480mg

(用量設定には体重を用いるのが望ましい。体重が不明の場合には年齢を用いる。)

経直腸: 10-20mg/kg/回、必要に応じて4-6時間ごとに投与。

12歳以上の小児・成人: 経口・経直腸: 1回325-650mgを4-6時間ごとに、または1回1000mgを1日3-4回投与する。ただし1日量は4gを超えない。

アメリカの161人の小児科医の解熱薬の使い方をアンケート調査した研究<sup>6)</sup>によると、アセトアミノフェン10mg/kgを4時間ごとに投与している医師が33%、アセトアミノフェン15mg/kgを4時間ごとに投与している医師が33%、イブプロフェン10mg/kgを6時間ごとに投与している医師が22%、イブプロフェン7.5mg/kgを6時間ごとに投与している医師が8%であった。50%の医師はアセトアミノフェンとイブプロフェンを交代で用いていた。解熱薬処方根拠をたずねると29%の医師は米国小児科学会の勧告にしたがっていると答えた。しかし、実際には米国小児科学会の解熱薬の使用法に関する勧告は存在しない。

アメリカ合衆国ではアセトアミノフェン中毒が問題となっているが、これはアメリカで一般薬として手に入るアセトアミノフェン製剤の含量が多様であるために、あやまって過量服薬しやすいことが関係している<sup>6, 7)</sup>。また、アセトアミノフェンの長期連用、カルバマゼピンやフェノバルビタール、フェニトインとの併用、低栄養状態などがアセトアミノフェン中毒の危険因子である。米国小児科学会は医師に対して次のように勧告している。すなわち、医師はアセトアミノフェン中毒について認識するとともに、患者や家族に対して適正な用量・用法を守るよう服薬指導を行うべきだと。

また、吉田<sup>8)</sup>によると、アセトアミノフェンは「通常、1回に10mg/kgを投与する。投与量を増やす場合には最大で1日に15mg/kgまでとする。その根拠は15mg/kgを超えると低体温が出現しやすくなること、15mg/kgまでの反復投与では致命的肝障害の報告がないことである。投与間

隔は4～6時間とし、1日の投与回数は4回以内とする。5回以上は肝毒性のため投与すべきでない。通常は5日以上の連用も好ましくない。」

#### (4) 用法・用量の適正化に向けて

本邦の添付文書記載と臨床現場での使用法の齟齬、および国内外の文献的根拠に基づいて、小児に対するアセトアミノフェンの用法・用量を以下のように設定することを提案する。すなわち、内服薬については、

「小児の発熱時には1回10mg/kgを、1回最大15mg/kgを限度として投与する。服用間隔4～6時間以上。最大1日4回を限度とする。」

である。坐剤については、

「小児の発熱時には通常1回10mg/kg、最大15mg/kgを限度として、直腸内に挿入する。12～6歳200mg、5～3歳100～200mg、2～1歳100mg、1歳未満50mg。なお、年齢、症状により適宜増減する。投与間隔4～6時間以上。1日4回を限度とする。」

発熱は小児において、もっとも多く経験する症状のひとつであり、アセトアミノフェンの使用頻度は高い。したがって、アセトアミノフェンの用法・用量の適正化は、臨床現場に与える影響が大きく、優先順位が高いといえる。

#### 【参考文献】

1. Select Drug Information from Lexi-Comp Online. Acetaminophen: Pediatric drug information. [http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=ped\\_drug/2177&type=A&selectedTitle=3^59](http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=ped_drug/2177&type=A&selectedTitle=3^59) (downloaded on 3/16/2006)
2. Gal P & Reed MD. Medications. In: Behrman RE, Kliegman RM, and Jenson HB (ed.): Nelson Textbook of Pediatrics 17th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 2004: pp2432
3. Nonprescription Drug Information, Children's Tylenol Dosing Chart. In: Physician's Desk Reference. Medical Economics Company, Inc. Montvale, 2001: pp660-662
4. Nechyba C and Gunn VL. V. Drug Doses. In: The Harriet Lane Handbook. Mosby, Philadelphia, 2002: pp 575-576

5. Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, and Greensher J. Alternating Antipyretics: Is This an Alternative? *Pediatrics* 2000; 105: 1009-1012
6. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Acetaminophen Toxicity in Children. *Pediatrics* 2001; 108: 1020-1024
7. Heubi JE, and Bien JP. Acetaminophen Use in Children: More is not Better. *J Pediatr* 1997; 130: 175-177
8. 吉田一郎. 小児薬物療法ハンドブック. 中外医学社, 東京, 2001; pp 198-206

## 五苓散注腸あるいは座薬の臨床応用に関する研究 (続報)

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** 前回は、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。結果として五苓散坐薬は経口投与と同様の体内動態を示した。その際マーカーとして用いた沢瀉由来の alisol とと思われる成分が、効果とほぼ平行して血中濃度が上昇した。今回は、五苓散の5つの構成生薬の各成分を家兎に静注しどの成分に尿量増加作用があるかどうか検討した。結果として、沢瀉および茯苓、桂皮で尿量増加が認められた。中でも、沢瀉に強い尿量増加作用があることが認められた。

### 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尿薬として、浮腫や嘔吐などに広く用いられている。白朮、桂枝、沢瀉、茯苓、猪苓の五つの構成生薬より成り、桂枝が重要だとの報告(丁ら、1985)はあるが、利尿作用を持つ有効成分や作用機序などの詳細はいまだ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。

前回は、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。結果として五苓散坐薬は経口投与と同様の体内動態を示した。その際マーカーとして用いた沢瀉由来の alisol とと思われる成分が、利尿効果とほぼ平行して血中濃度が上昇した。1) 今回は、五苓散の有効成分が未変化体のまま効果を発揮すると考え、5つの構成生薬の各成分を家兎に静注し、どの構成生薬に尿量増加作用があるかどうか検討した。

### B. 研究方法

対象として、雄性日本白色種家兎(3~3.8 kg)を用いた。生理食塩水による水分負荷後に五苓散の五つの構成生薬である沢瀉、白朮、猪苓、茯苓、桂皮(100 mg/mL)を各々家兎耳静脈より点滴静注した。そして尿量並びに尿中電解質を測定した。

### C. 研究結果

その結果、図-1に示されるように、尿量は、五苓散の

五つの構成生薬のうち、沢瀉および茯苓、桂皮において、有意に増加が認められた。特に沢瀉において、尿量増加が顕著であった。(図-1)。また尿中電解質では、尿量の有意な増加の認められた沢瀉および茯苓、桂皮において、有意な尿中ナトリウム排泄増加が認められた。

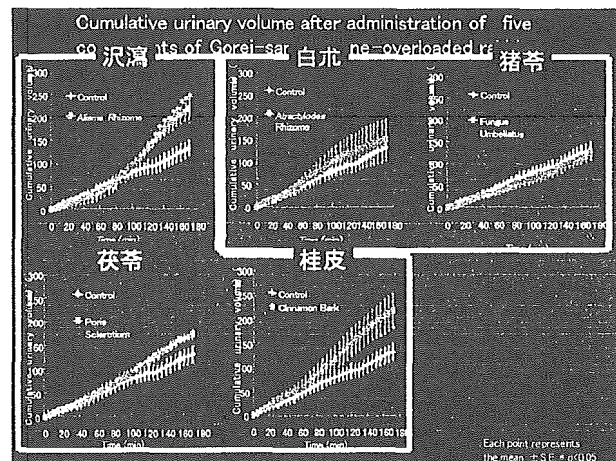


図-1

### D. 考察

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細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、五苓散の直腸内投与は、新しい投与経路として有用だと考えられた。そこで、今回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