

## 2. 学会発表

- ① 入倉 充、福田照美、近藤裕一、川瀬昭彦、入江  
徹美 . 小児における未承認医薬品および適応外  
医薬品の処方実態調査 . 第 33 回小児臨床薬理  
学会 .2006.12, 東京
  
- ② 近藤裕一、川瀬昭彦、福田照美、入江徹美、入  
倉 充、湯川榮二 . NICU におけるバンコマイシ  
ンの投与設計 . 第 33 回小児臨床薬理学会 .2006.12,  
東京
  
- ③ 川瀬昭彦、近藤裕一、福田照美、入江徹美、入  
倉 充 . 新生児痙攣におけるフェノバルビタールの  
TDM . 第 51 回未熟児新生児学会 . 2006.11, さい  
たま市
  
- ④ 入倉 充、福田照美、近藤裕一、川瀬昭彦、山崎  
俊夫、入江徹美 . 低酸素血症モデル動物の中樞  
神経に対するテオフィリンおよびドキサプラムの影  
響 . 第 51 回未熟児新生児学会 . 2006.11, さいた  
ま市

## E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 低出生体重児における母集団薬物動態解析

患児の母集団の平均(範囲)	
	熊本市民病院新生児センターの患児背景
患者数	128
採血ポイント	205
静注	49
経口	156
患者一人当たりの採血ポイント	1.60(1-4)
出生体重(BW,g)	1041.5 (588-2208)
n(1500g<BW)	8
n(1000g≤BW≤1500g)	55
n(BW<1000g)	65
在胎週数(GA,週)	27.8(22-34)
n(28<GA<32週)	52
n(GA≤28週)	78
テオフィリンの採血ポイントの生後日数(日数)	25(2-104)

【NONMEM解析結果】

$$CL \text{ (mL/hr)} = (6.98 \text{ BW (kg)}^{2.17} + 0.244 \text{ PCA (weeks)})1.24^{OXY}$$

$$Vd \text{ (L)} = 0.492 \text{ BW (kg)}$$

$$F = 0.660$$

*CL* : clearance  
*BW* : body weight  
*PCA* : postconceptional age  
*OXY* : oxygen support  
*Vd* : distribution volume  
*F* : bioavailability

図1. 未熟児無呼吸発作に対するネオフィリン内服液の有用性

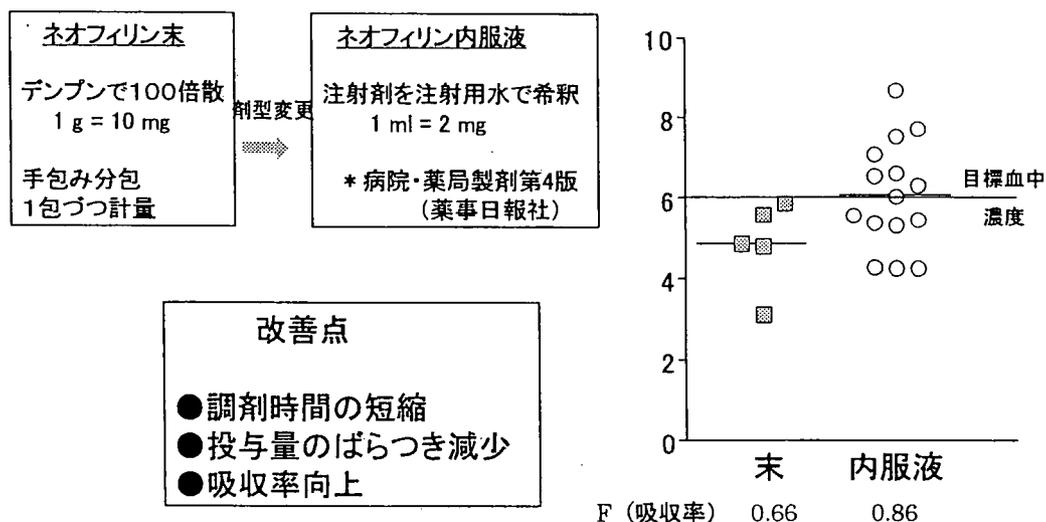


図2. 未熟児無呼吸発作のテオフィリン療法におけるその活性代謝産物  
カフェインの影響

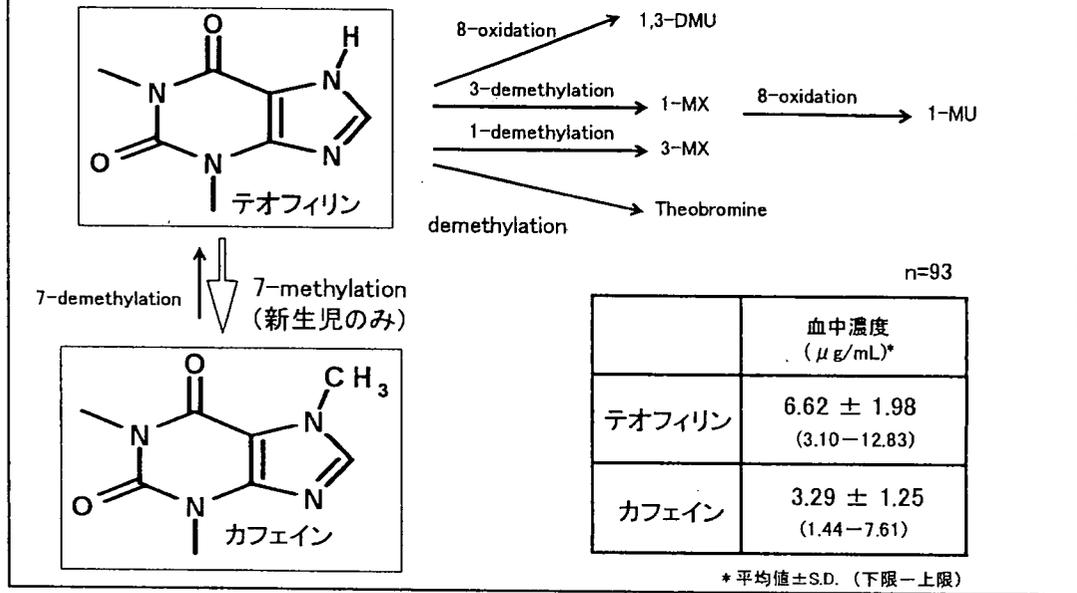


図3. 血中濃度と無呼吸発作回数(採血日前後1週間)の関係

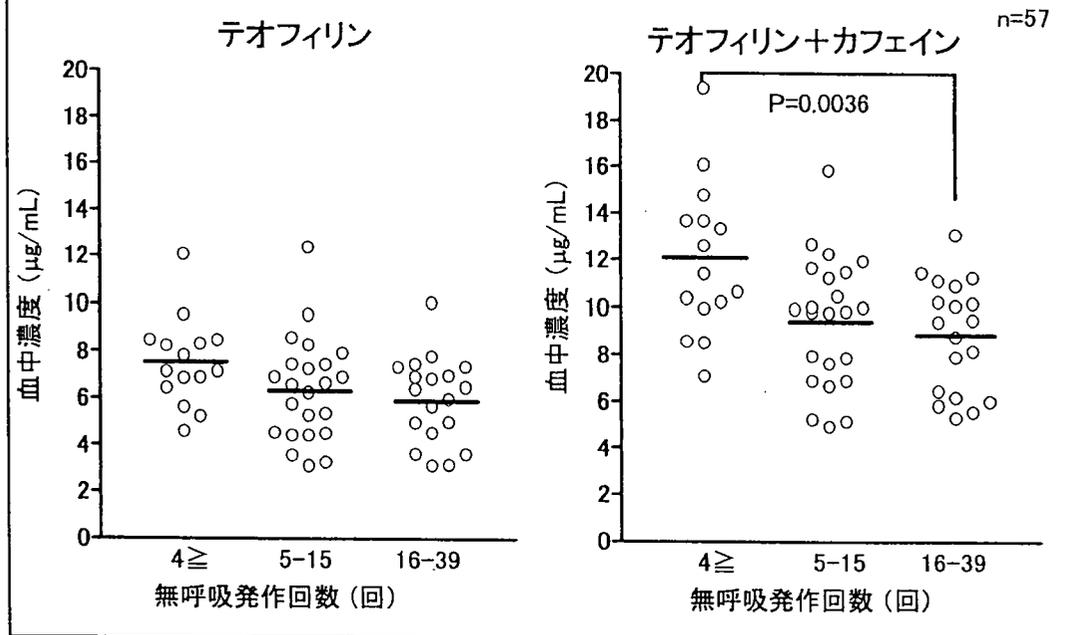


図4. 母集団解析に基づくアプニション®の維持投与量の決定

アプニション注射剤投与設計		2006.0.28	
1 患者情報			4 設定
患者番号			$\theta_1 = 6.98$
性別 (男0/女1)	Girl		$\theta_2 = 0.492$
投与時の体重 単位はkg	6.00 [kg]		$\theta_3 = 1$
受胎後週数 (PCA)	26 [week]		$\theta_4 = 2.17$
酸素供給 (無0/有1)	0		$\theta_5 = 0.244$
1日の投与回数 (n)	1 [回]		$\theta_6 = 1.24$
目標テオフィリン血中濃度 (Css)	6.00 [ $\mu\text{g/ml}$ ]		$\theta_7 = 1$
2 母集団解析によるパラメータ			
クリアランス (Cl)	0.0144 [L/kg/d]	リットル設定 解はコト下 算出可能上限値	off ACCEPTED
分布容積 (Vd)	0.492 [L/kg]		
3 母集団解析による投与量設計			
注射剤負荷投与量 [6mg/kg]	3.60 [mg]		5.35
目標テオフィリン血中濃度 (Cp)	9.76 [ $\mu\text{g/ml}$ ]		10
注射剤維持投与量	0.78 [mg/回]		
投与間隔	1.2 [h]	これは注射剤の固投与量です	

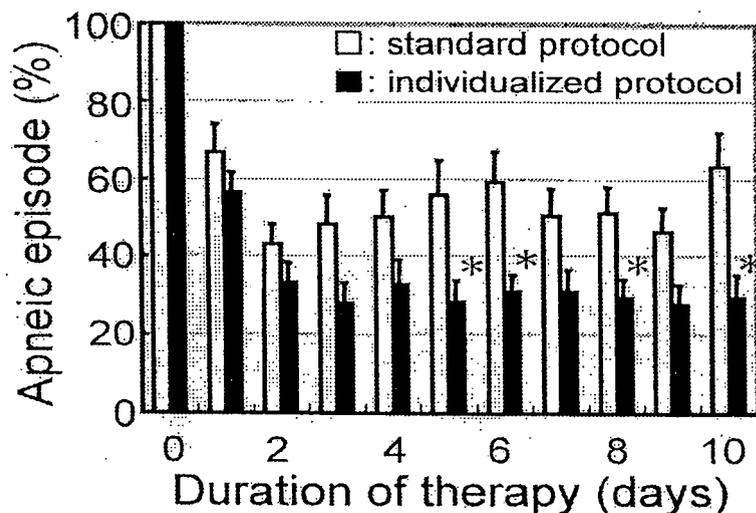


図5. 体重、受胎後週数、酸素投与の有無をパラメータとする個別化した投与設計によるテオフィリン治療による無呼吸発作回数の減少 ( $p < 0.05$  vs standard protocol; 体重のみに基づく)

図6. NICUにおける塩酸バンコマイシンの投与設計  
-血清クレアチニン値に基づいた投与法-

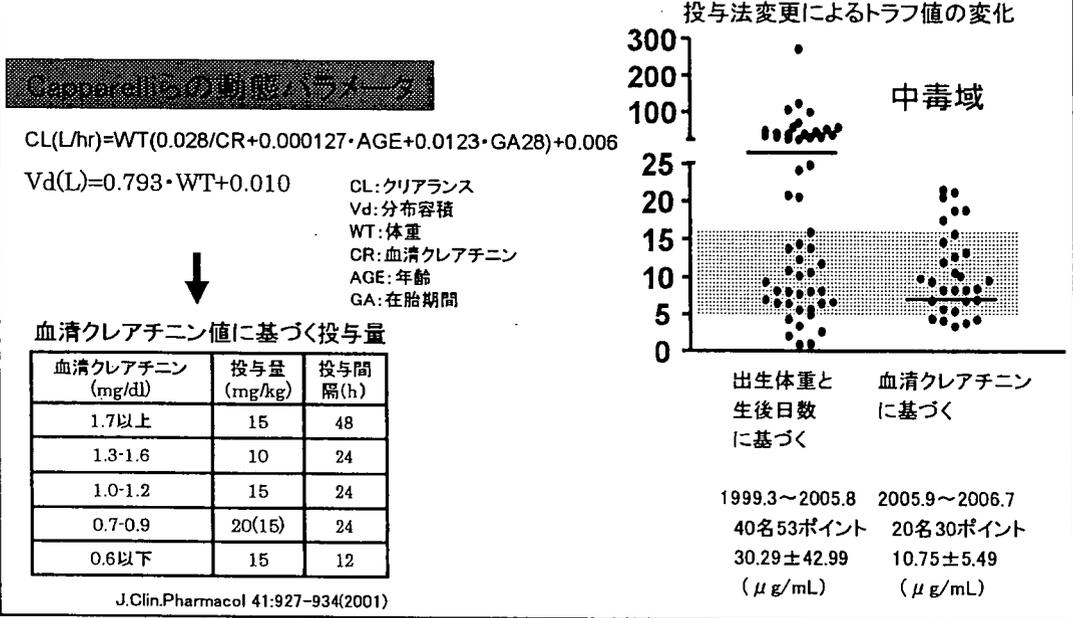


図7. 新生児痙攣におけるフェノバルビタールのTDM

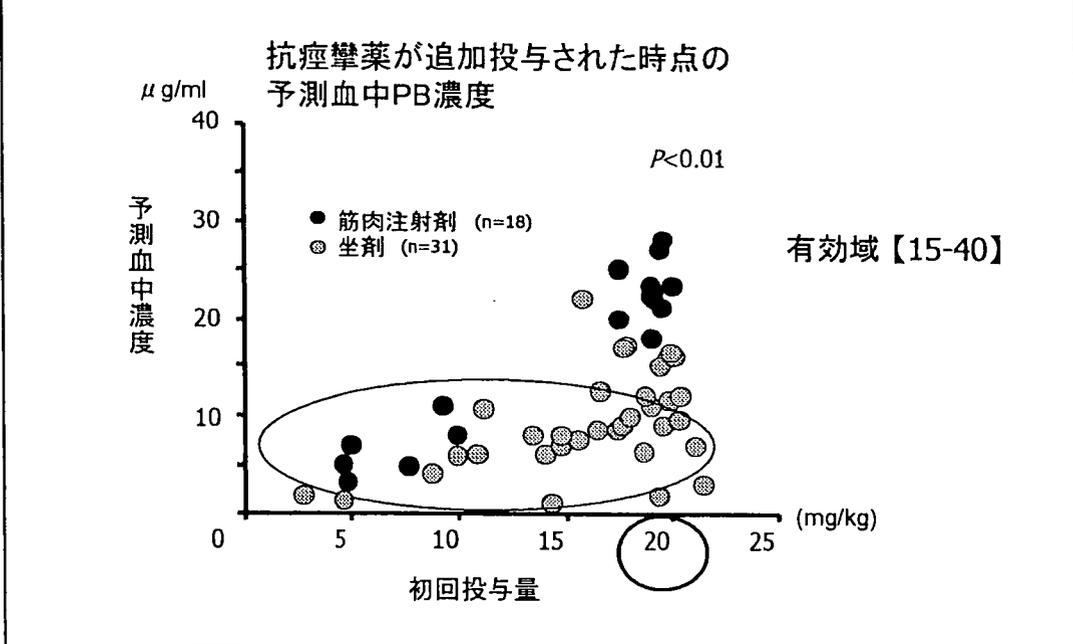


図8. 坐剤の初回投与量による血中PB濃度シミュレーションの比較

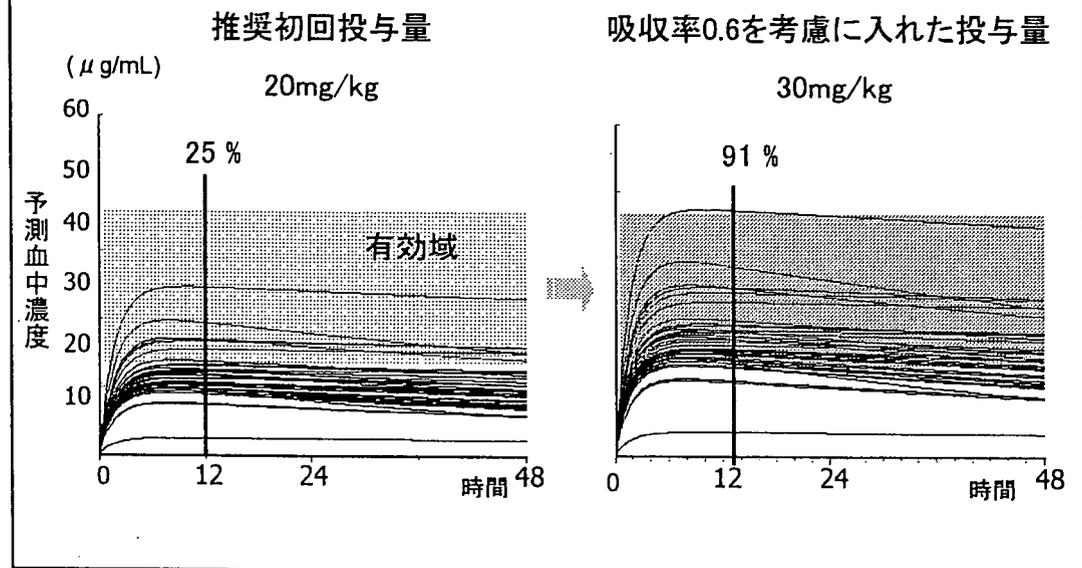


表2. 熊本市民病院における新生児のTDMの方法

薬剤名	テオフィリン (アブニシオン注、 アブネカット)	塩酸バンコマイシン (塩酸バンコマイシン 点滴静注用)	フェノバルビタール (ワコビタール坐薬、 フェノバル散)	塩酸ドキサプラム (ドプラム注射液)
採血 時間	何時でも可 (採血日時間明記)	①3回目投与直前 (トラフ値) ②3回目投与後1時間後 (ピーク値)	①2時間後 ②36時間後 (2回目投与直前) ③2回目投与後2-8時 間後	①48時間以降で無呼 吸が消失した時点 ②投与中止後1-3時間 ③投与中止後5-8時間 間後
検体量	100 μg / ml 以上	100 μg / ml 以上	100 μg / ml 以上	100 μg / ml 以上
伝票	テオフィリン用シート	院内共通のTDM申込書	フェノバルビタール用 シート	ドキサプラム用シート (その1、その2)
測定 担当者	当院薬剤部 (至急可)	当院薬剤部 (至急可)	当院薬剤部 (至急可)	熊本大学薬学部にて (後日測定)

熊本市民病院新生児科・薬剤部、熊本大学薬学部

## 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

小児の適応外使用の実態について、欧州関連の総説を検索し、国際的にこの問題を考える上で参考になる資料が見出された。英国の Conroy S は、「欧州の小児における未承認薬とオフラベル薬の使用状況」において、欧州および豪州の未承認薬とオフラベル薬の使用状況を報告するとともに、その問題点としてこれらの薬剤を使用された場合の薬剤による副作用の増加を報告し、これらの解決の重要性や医師間の使用に関する情報伝達の重要性を報告している。新生児適応外使用医薬品については、ビタミン K2 シロップについての諸外国と本邦の添付文書の記載を検討し、予防薬使用の添付文書への記載の必要性を提示した。また、第 51 回日本未熟児新生児学会学術集会の内容から未熟児新生児に対する薬物療法に関する演題を抽出し、上記資料にそって分類した。

### 共同研究者

白幡 聡 産業医科大学小児科

### 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

難波 正則 香川大学小児科

岩瀬 孝志 香川大学小児科

黒見 徹郎 香川大学小児科

西庄 佐恵 香川大学小児科

岩城 拓磨 香川大学小児科

伊地知園子 香川大学小児科

小谷野 薫 香川大学小児科

生児適応外使用医薬品に関しては、ビタミン K2 を例に挙げて、添付文書への予防薬の記載について諸外国との違いを検討する。そして、日本未熟児新生児学会学術集会で報告された未熟児新生児に対する適応外使用医薬品に関する問題点についてその内容を吟味し、そこでの情報伝達の重要性についても検討する。

### B. 研究方法

2006 年に出版された *Pediatric Clinical Pharmacology*. Edited by Evelyne Jacqz-Aigrain & Imti Choonara の本より、1.1 Unlicensed and off-label drug usage in children in Europe の英国 Sharon Conroy の総説が見出された。その総説を翻訳するとともにそこで記載されている問題点を明確にする。本邦の 2007 年日本医薬品集における予防薬の適応の記載法を検討し、ビタミン K2 の本邦での記載と諸外国の記載との比較を行った。日本未熟児新生児学会雑誌 2006; 18: 314-607 から、第 51 回日本未熟児新生児学会学術集会において未熟児新生児の一般講演より、適応外使用医薬品の演題を抽出し、クリニカルクエストの形に整理した。それを Conroy S が記載している分類に従って適応外使用医薬品を分類した。

### C. 結果

1. 欧州での適応外使用医薬品の実態と問題点

### A. 研究目的

適応外使用医薬品の解決法については、現在までの研究において米国からの情報が多い。欧州の状況については、「適応外使用」の対応に係る現状と今後のあり方に関する研究。平成 16 年度総括・分担報告書 (主任研究者 黒川 清) の③「適応外使用」解決のための調査研究：小児科領域で一部報告されている。欧州および豪州の適応外使用の現状の総説を翻訳し、この問題を国際的に考える上での重要な点を見出す。また、新

### 1.1 Unlicensed and off-label drug usage in children in

Europe の論文を全訳し、添付1に載せた。適応外使用医薬品の問題を国際的に比較する場合、その定義が重要であった。この総説では、未承認 (UL) 薬が、①薬局での調合薬、②製薬企業より直接購入している薬剤、③輸入されている他の国々で認可された薬剤、④個人供給 (named patient supplies) 薬剤、⑤化学物質の薬剤使用を含んでおり、オフラベル (OL) 薬が承認あるいは製造販売の認可された以外での使用を示し、異なる投与量、対象年齢、適応疾患、投与経路や禁忌薬の使用を含んでいた。各国での定義の違いから、欧州や豪州における小児適応外使用医薬品の頻度差を単純には比較できないが、各国の報告から全体像を掴むことができた。また、最頻度の適応外医薬品については、日本小児科学会の各分科会が報告した医薬品が報告されていた (カフェインサイトレイト、ミダゾラム注射剤、アセトアミノフェン (パラセタモール) 等)。一方、小児関連学会で問題となる小児外科で主に使用する鎮痛剤 (モルヒネ、ジクロフェナク等) や小児皮膚科での外用薬が挙げられていた。また、最も特出すべき研究は UL および OL 薬使用での副作用の頻度が増加し、しかも重篤なものが多いとの報告であった。そして、UL および OL 薬の使用が専門家が多く、一般医への情報伝達の重要性を強調していた。

### 2. 予防薬の添付文書記載について

古くから有名な筋肉注射用ヒト免疫グロブリンについては、適応に「次のウイルス性疾患予防及び症状の軽減：麻疹、A 型肝炎、ポリオ」があり、脂溶性のビタミンであるビタミン A と E は「その欠乏症の予防および治療」になっている。一方、E2004 年に認可されたパリビスマブには、適応に「次の新生児、乳児及び幼児における RS ウイルス (Respiratory Syncytial Virus) 感染による重篤な下気道疾患の発症抑制 RS ウイルス感染流行初期において」がある。従来から、新生児ビタミン欠乏性出血症の予防に使用されているビタミン K2 シロップの適応には、新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療の記載しか見られなかった。一方、米、英、独、仏の添付文書の記載は、添付2のように書かれていた。

### 3. 日本未熟児新生児学会学術集会発表の適応外使用

### 医薬品について

講演およびポスターの演題の合計は、352 であった。352 演題の内、適応外使用医薬品の使用演題が 39 あった。適応外使用の分類では、未承認 (UL) が 7、オフラベル (OL) が 32 であった。OL の大多数は、適応のないのが原因であった (26/32)。アンジオテンシン受容体阻害剤 (ARB) は、妊婦に対する投与が禁忌であるにもかかわらず投与され、胎児の腎障害を発症した例が報告されていた。一方、ドキサプラムは未熟児無呼吸発作に対して低用量で効果があり、副作用も軽減しているのに禁忌のままである。それらをクリニカルクエスチョンの形に整理し、添付3に示した。

### D. 考案

適応外使用医薬品を国際比較するには、その定義の統一が重要である。異論もあるが、Conroy S の報告しているように UL と OL 薬に分類し検討するののひとつの方法である。そして、その定義に基づいて適応外使用医薬品の有効性と安全性を担保とする方法を確立することが大切である。その意味で、現在本邦において厚生労働省が暫定処置で行っている「未承認薬使用問題検討会議」、「小児薬物療法根拠情報収集事業」および「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」を恒久的に小児の分野で持続させることが重要である。また、UL や OL 薬を使用した方が承認薬を使用したより、副作用の頻度が高くしかもその副作用が重篤であるとの事実は重要である。そのため、この UL と OL 薬を有効性と安全性が得られるように国を挙げて薬事行政を改善する必要がある。添付文書の記載について、今回はビタミン K を例にとり諸外国との比較において記載したが、1999 ~ 2004 年の全国調査を踏まえ「新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症に対するビタミン K 製剤投与のガイドライン」が作成されつつあり、これらを加味したビタミン K の新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症の添付文書への記載を望むものである。

小児薬物療法についてのデータは、各分科会での発表により得られることが多い。そのため日本未熟児新生児学会学術集会の演題をデータソースとして、適応外使用医薬品の状態を検討した。当然のことながら、未熟児新生児領域では適応のない OL 薬が多く使用されている

実態を明確にすることができた。ここで報告された ARB 薬の妊婦への禁忌投与は、内科医や産婦人科医に周知する内容であり、その情報伝達方法の開発も大切であった。

#### E. 結論

適応外使用医薬品の欧州および豪州の状況を Conroy S の総説により検討した。

未熟児新生児領域におけるビタミン K の予防投薬における添付文書への記載に関して、米・英・独・仏の添付文書と比較した。日本未熟児新生児学会における学術集会発表の適応外使用医薬を Conroy S 分類に従って分類を行った。

#### F. 参考論文

1. Conroy S. Unlicensed and off-label drug usage in children in Europe. *Pediatric Clinical Pharmacology*. Edited by Evelyne Jacqa-Aigrain & Imiti Choonara, Taylor & Francis, London 2006 pp3-17.
2. 白幡 聡、伊藤 進、高橋幸弘ら. 乳児ビタミン K 欠乏性出血症全国調査成績(1999 ~ 2004) *日産婦新生児血会誌* 2006; 16: S55-56.
3. 日本未熟児新生児学会雑誌 2006; 18: 386-607

#### G. 研究発表

1. 伊藤 進、河田 興. 小児の治療. 臨床試験の ABC、日本医師会 編、医学書院、2007.
2. 伊藤 進. 薬物治療. 小児科診療 小児治療指針(増刊号) 2006; 69: 19-22.
3. 伊藤 進. 母体に投与された薬物の胎児・新生児への影響. *NICU マニュアル第 4 版 新生児医療連絡会* 編、金原出版株式会社 2006
4. 伊藤 進. 小児の薬物療法とわが国の問題点. *小児科* 2006; 47: 589-593.

添付 1. Pediatric Clinical Pharmacology. Edited by Evelyn Jacqz-Aigrain & Imti Choonara,  
Taylor & Francis Group, New York and London, 2006

## 欧州の小児における未承認薬とオフラベル薬の使用状況

Sharon Conroy

Academic Division of Child Health University of Nottingham, Derbyshire Children's Hospital, Uttoxeter Road,  
Derby, DE22, 3NE, UK

### 1.1.1 はじめに

成人に使用される薬はその使用のために承認を得た高品質の薬剤である。しかしながら、小児には、しばしば未承認 (UL) あるいは承認されていない方法で認可された薬 (OL) を使う必要がある。薬剤が適応症に対して決まった用法・用量を用いて小児集団で臨床試験をされなかったため、我々はこれらの薬剤の有効性と安全性を保証することができない。製薬企業が小児で薬剤の臨床試験をしない理由は多くある。例えば、小児で薬剤の臨床試験をする場合、倫理上の問題と同意の困難さがある。しかしながら、本当の理由は小児の臨床試験をするのに多くの時間と費用がかかり、法的な保証そして／あるいは起きそうもないことをするための財政的な利点がないことである。

1995年1月から1998年4月までに、45薬剤が欧州医薬品評価機構 (EMA) で認可され、29薬剤が小児での潜在的な使用で、しかしその中の10薬剤 (34%) が小児の使用のために認可されたのみであった。

さらなる研究は2001年9月までその状態が変化していなかったことを示した。潜在的に有効な141薬剤のたった47 (33%) 薬剤が小児に使用のために EMA によって認可されたのみであった。認可された薬剤の多くはワクチン (小児の大きな市場をもつ) と抗 HIV の薬 (開発のための財政的な利点がある) であった。オランダでの薬剤情報の要約における報告は類似の期待はずれの結果を示した。小児に潜在的に有用な1157薬剤で、29% がすべての小児への使用のために認可され、若干の小児の年齢および体重の集団に対して22%、残り薬剤は無いが、僅かな小児情報を記載したか、あるいは小児使用に関する断り書きをした。

UL と OL 薬の使用は悪い医学的あるいは薬学的行為をしている訳でなく、代替薬がない時になされる。欧州の法律が UL と OL 薬を処方すべき医師、調合すべき薬剤師と管理する看護師に対しての規定を準備している。認可は薬剤市場において主に製薬企業を規制している。

### 未承認 (UL) 薬

UL 薬は、小児が摂取可能な剤形で、新生児や小児への投与可能な適切な剤形が市場にない時、使用せざるを得ない。従って薬剤師が次の手段の1つで薬剤を供給しなければならない。

### 薬局での調合薬

これは、錠剤の粉碎化、カプセル外し、あるいは原末を分包する、そして水溶液にするために散剤を懸濁することである。あるいは特定の濃度に添加物で薄めることと少量ずつ分けて小袋に分包すること、あるいは食物あるいはミルクに混ぜて投与することである。

このような液体、カプセルと散剤は欧州全体の病院の薬局で多量に定期的に調剤されている。これは、調合剤の最終の生成物、その生理的、化学的そして生物学的安定性からの生物学的利用率に関する僅かな

情報しかない状態と味の良い剤形を生成する方法のない状態で使用されなければならない。このような調合剤は、品質保証手順を得ることは困難である。調合は、しばしば有効期間の短縮、新鮮な供給のために頻繁な供給の必要性、忙しい家族への不便と潜在的に影響を与えるものがある。このような製法に関する情報を共有する病院と一般社会との間の適切な情報交換は、治療の中断を避けるために不可欠である。

## UL 製剤の購入

UL 製剤が「特別」の製薬企業から購入できる。これらの物質は品質保証手順を経て、そして証明書が望ましい基準を保証するという状態で、供給される。例はカフェイン注射剤と経口溶液である。

## 他の国々で認可された薬剤の輸入

認可された物質が欧州の中でさえ、国家間で、同じ有効性を持っていない。薬剤の75%が1つの国において薬局で調合することを必要とするに対して、適切な認可された代替物が他の欧州の国、北米あるいは豪州で利用可能である。他の国々で認可された薬剤が輸入可能であるが、国家間の薬剤の輸入と自由な移動を取り巻く問題がこれを困難にし、そして時にそれを不可能にする。

## 「個人供給 (named patient supplies)」

製薬企業が「個人供給」の形で UL 薬を供給する。英国で、例えばカプトプリル 2mg 錠を供給している。メルカプトプリンの低力価錠は、それらの供給が製造業者によって停止されるまで、小さい錠剤を飲み込むことができた小児のために薬局での溶液剤に代わる望ましい選択肢であった。この停止には失望させられ、多くの問題が生じた。再びこのハプニングの危険を減らすために製造中止の通知の管理に対する英国のガイドラインが今回公表された。

## 化学物質の使用

代替物質あるいは利用可能な製剤レベルの物質がないとき、化学物質が使われる。例えば、ホモシスチン尿症の治療にベタインが使用される。

## オフラベル (OL) 薬の使用

OL 薬の使用は、承認あるいは製造販売の認可された以外の使用を示す。これは、以下の理由による。

### ・投与量

これは認可において、例えば小児の年齢と体重によって、認可された推奨量より少なく（あるいは多く）する必要がある。ゲンタマイシンの認可された投与量での早産児への使用が、治療域以下のピークレベルと潜在的に毒性のあるトラフレベルをもたらし、OL 薬の投与量が毒性のない効果的な治療を保証するために必要である。

### ・年齢

薬剤はある年齢以下の小児あるいは小児全部にしばしば認可されていない。例えば小児に認可されていないモルヒネ注射液のように日常的に使用されているものもある。

### ・適応

薬剤が認可されていない小児の病態に使用される、例えば、術後の疼痛に使用されるジクロフェナクが、若年性慢性関節炎のみに認可されている。

### ・投与経路

投与経路の変更は必要である、例えば、筋注用ミタゾラムは小児痙攣の治療に点鼻あるいは口腔に投与され、塩化ナトリウム 30% 注射剤は濃厚剤での補充を必要とする病的新生児に経口で投与される。

#### ・禁忌

これらはある特定の小児疾患では無視される必要がある。例えば、アスピリンは抗血小板作用を持つため川崎病患者へ使用される。アスピリンはライ症候群と関係するため小児に禁忌である。

この状態は何年間も存在した。小児に対する適切な剤形の欠如は 1960 年から 1970 年代に強調され、その時小児は「治療での孤児 (therapeutic orphans)」と「恵まれない治療者 (therapeutic underprivileged)」と呼ばれた。しかしながら、欧州で、この問題が本当に真剣に受けとめられ始めたのは、1990 年代の後半であった。1996 年の英国小児学会と英国製薬協会の共同報告の出版後に、英国政府は「この状態が存在したことを見だし」驚いた。それらは「小児の薬物療法に対する薬物臨床試験と薬剤認可の現状は受け入れ難い」との思いであった。それらはサーベイランスにより UL と OL 薬の使用を調査するべきであることを要求した。

その後、この様に小児が扱われる多くの異なった地域での調査と、欧州をまたいで研究が広がった。次章は今までに発表された研究を概説する。

### 1.1.2 小児の集中治療

欧州における最初の研究は、小児の集中治療で前方視的に UL と OL 薬の使用を調べた英国のグループによって 1996 年に発表された。4 ヶ月間に、166 人の患者に 862 処方になされ、268 処方 (31%) が UL あるいは OL 薬であり、そして患者の 70% が少なくとも 1 つの UL あるいは OL 薬を投与された。モルヒネとミダゾラム注射薬は最も高頻度で使用された UL あるいは OL 薬であった。

これらの著者は、13 週間の心臓の PICU と一般 PICU における前方視的研究で、複合 UL と OL 薬の使用頻度をそれぞれ 44%、40% と報告した。病院での UL と OL 薬の使用の領域別比較では、PICU と新生児集中治療室 (NICU) で最も使用頻度が高かった。オランダにおいて、病院の異なった領域で 1 週間に 1 回で 5 週間検討した。905 処方がなされた中間的ケアユニット (MCU) で 110 人の患者について検討した。外科 ICU の 33 人の患者は 308 処方を受けた、そして PICU の 31 人の患者は 305 の処方を受けた。1024 (48%) 処方 UL 薬で、390 処方 (18%) は OL だった。調査された 435 患者で、日に 392 (90%) が UL あるいは OL 薬を含んでいた。NICU 以外で最も高頻度に処方された UL あるいは OL 薬は、シサプリドであった。

### 1.1.3 新生児の集中治療

表 1 は NICU でなされた研究を示す。これらの研究は最も高頻度に NICU で処方された薬剤について、これらの薬剤に対する認可された治療の代替物が利用可能でないため、多くが UL あるいは OL 薬の使用で投与されていることを示す。ゲンタマイシンの例は上記された。同様に、同じ理由でオランダの研究において 5 番目の頻度でトブラマイシンに UL あるいは OL 薬の使用があった。さらに多くの研究でカフェインの UL 薬としての高頻度の使用が目立っており、そしてテオフィリンも同じ適応で OL あるいは UL 薬として使用されていた。モルヒネは、新生児のために認可された推奨投与量あるいは適切な製剤のないままで日常的に使用された例であった。

著者間でこれらの UL と OL 薬の分類において地域での違いがあるので、研究が必ずしも直接比較できないが、この問題の良い全体像を示す。同じくオランダの研究は、他の国々の場合と異なり、病院薬局が利用可能な小児製剤の欠如を補うために大規模に投与剤形を用意するために「自家製の」多くの薬剤を作っている。

表1. 新生児集中治療室での研究

国と年	研究期間	患者の数	処方数	UL	OL *	UL/OL 受けた患者	最も一般的な UL/OL
英国 1999	13 週	70 (49 早産児)	455	10%	55% (投与量)	90%	ベンジルペニシリン
英国 1999	13 週	100	323	55% (UL+OL)			
仏 2000	4 週	40 (88% 極小低出生体重児)	257	10%	63% (年齢)		カフェイン
イスラエル 2000	4 ヶ月 (2 週間毎抽出)	105 (72 早産児)	525	16%	63% (投与量)	93%	OL ゲンタマイシン UL テオフィリン
オランダ 2001	5 週	66	621	62%	14% (頻度)		カフェイン
豪州 2002	10 週	101 (74 早産児)	1442	11%	47% (適応)	80%	モルヒネ

\* ( ) 最も高頻度の OL 処方の理由

#### 1.1.4 一般小児内科と小児外科での入院患者

上記の研究は重篤な患者に UL と OL 薬の使用頻度が高いことを示すが、この状況はより一般的な小児患者に適用されるかどうか？ 表2はこの問題がこのような領域で多分それほど顕著でないけれども、それがまだ重要であることを示す。

豪州での研究は、他の国々で使用していて、一つの国で認可されている薬剤が使用できないことを強調する。例えば、トリメトプリム懸濁液とオキシブチニン (oxybutynin) 液である。認可における相違がまた強調されている。同じ製薬会社で製造された例えば3歳以上の年齢で英国において承認されているクロバザム (clobazam) さえ、豪州の小児では認可されていない。豪州では、それらを管理する製薬企業の給付助成金機構 (Pharmaceutical Benefits Scheme) への資格を有しないため、患者と家族が経済的に UL あるいは OL 薬の使用による不利益をこうむる。

欧州では国家毎に処方の癖が大いに異なるが、5カ国のそれぞれの小児のおよそ2分の1は少なくとも1つの UL あるいは OL 薬を処方された。そしてイタリアとオランダで、これはさらにより高頻度であった。英国、スウェーデンとドイツの結果は、非常に類似していた。鎮痛剤と気管支拡張剤は、5カ国の内の4カ国で最も高頻度に処方され、その OL 薬の5薬剤の中にあつた。日常的に使用されている薬剤に対する UL と OL 薬のこの高頻度使用は、イタリアの研究で証明された。処方された薬剤の上位の3群が全身投与する抗菌剤、抗ぜんそく薬と解熱鎮痛剤であり、これらの処方についてはそれぞれ52%、60%と59%が OL 薬であった。同様に、オランダの研究は上位10剤の UL あるいは OL 薬が最も高頻度に処方される7薬剤を含んでいることを強調した。

もう1つの英国の研究が、小児の急性期管理と随意の研究のための特定な69のガイドラインで、推奨された86薬剤中僅か47剤(55%)が小児への認可を有していたのみであった。14剤以上がある年齢と体重で小児のみに認可され、24剤は UL あるいは OL 薬であり、1剤が不明であった。

表2. 一般小児病棟

国と年	研究期間	患者の数	処方数	UL	OL	UL/OL 受けた患者	最も一般的な UL/OL
英国 1998	13 週	707	2013	7%	18%	36%	ジクロフェナック (外科) サルブタモール (内科)
豪州 1999	5 週	200	735	7%	10%	36%	メトクロプラミド (外科) 抱水クロラール (内科)
英国、 スウェーデン 独、イタリア オランダ 2000	4 週	624	2262	7%	39%	67%	サイクリジン、サルブ タモール、ブデソニド ベクロメタゾン、ヘパリン
オランダ 2001 (1 日/1 週)	8 週	74	237	3%	19%	43%	テルブタリン
イタリア 2002	12 週	1461	4265	0.2%	60%	82%	パラセタモール
オランダ 2002	20 週	293	1017	28%	44%	92%	パラセタモール

### 1.1.5 外来患者とプライマリーケア

入院患者に処方している UL と OL 薬の頻度が重要であると同時に、大多数の投薬される小児は家庭で病院外来あるいは一般開業医 (GP) から更に多くの処方を受けている。表3はプライマリーケアにおいて処方される UL と OL 薬の状態を示している。

プライマリーケアでの UL と OL 薬の最も高い頻度は、新生児と幼児であると報告されている。思春期の若者がまた多数の UL と OL 処方を受けていることは、同じく強調された。皮膚、目と耳に対する局所の治療は、小児が認可で記載されていないのを OL 薬であると分類の方法するかどうかによるが、OL 薬の使用の高い頻度を示した。

オランダにおける研究は、処方者が GP よりむしろ専門家であった時、UL あるいは OL 薬の使用のオッズが 78% まで増加したと報告した。新薬は古い薬剤より 2-4 倍 OL 薬で使用される可能性が高まり、小児集団であまり使用されない薬剤はより多く UL あるいは OL 薬で使用される。

小児の多くの副作用 (ADRs) は全身に投与された薬剤によるので、幾人かの著者は局所薬の UL と OL 薬の使用について心配していない。一方、小児は体表面積が大きい、水分含量が多いおよび皮膚の未熟さのために皮膚を通しての物質の吸収が増加する危険のために非常に重要であることを示唆する。

表 3. プライマリーケアと外来患者の研究

国と年	研究期間	患者の数	処方数	UL	OL *	UL/OL 受けた患者	最も一般的な UL/OL
英国 2000	1 年 (一般開業医)	1175	3347	0.3%	11% (投与量)		アモキシリン
イスラエル 2000	2 ヶ月 (外来患者)	132	222	8%	26% (投与量)	42%	ferrous carbonate
仏 2000	1 日 (外来患者)	989	2522	4%	29% (年齢)	56%	局所調合薬
オランダ 2001	1 年 (一般開業医)	6141	17,452	19%	10%	31%	
独 2002	3 ヶ月 (外来患者)	1,592,006		13%	(情報の欠落)		xylometazoline or oxymetazoline
オランダ 2002	1 年 (一般開業医と外来患者)	19,283	68,019	17%	23%		経口避妊薬
オランダ 2002	1 年 (一般開業医)	6141	17,453	15%	14% (投与量)	46%	fusidic acid 眼科用ゲル
仏 2002	4 ヶ月 (外来患者)	1419		19%	42% (適応)		
イスラエル 2002	季節ごとで (外来患者)	1802	1923	0.1%	15% (投与量)	16%	アモキシリン
オランダ 2003	1 年 (一般開業医と外来患者)	18,943	66,222	17%	21%		眼科用および 耳科用
スウェーデン 2003	1 年 (外来患者)	357,784	575,526	21%	(情報の欠如)		皮膚科用

\* ( ) 最も高頻度の OL 処方理由

### 1.1.6 種々の薬剤

#### 向精神薬

5年間で、12年以下の19人の英国小児が選択的なセロトニン再取り込み阻害剤の処方を投与された。最も一般的な使用は小児に認可されていないフルオキセチンだった。著者は、一般開業医でOLの抗うつ剤を処方される何百人という小児がいる可能性があるかと仮定する。回答者の40%が、豪州で小児のOLの向精神薬を処方しており、実際殆どの小児に対する向精神薬がOL薬であるので、多くの医師は、この領域の専門家さえ、現状の薬剤の認可になじまないことを強調していると報告した。

#### 新薬

英国でのプライマリーケアにおける研究が、小児(2-11歳)そして思春期の若者(12-17歳)に63剤の新薬について処方箋を検討した。その薬剤の44剤(70%)が小児に投与され、ほんの6剤(10%)が

この年齢に認可されていたのみであった。そして、58 剤が思春期の若者のために処方され、8 剤が 18 歳以下に推奨されていなかった。その薬剤の大部分は思春期の若者のために特定の推奨がなくても、認可されていると考えられていた。小児の 22% と思春期の若者の 6% が OL 薬を処方されていた。抗てんかん薬は、てんかんに対して治療された小児の 30% が OL 薬を処方されている現状で、最も一般的な OL 薬であった。

### 解毒剤

一つの研究がヒトの中毒治療のために国際団体によって推奨された解毒剤の許可状況を検討した。77 剤の推薦された解毒剤のほんの 31 剤 (40%) のみが小児に認可されていた。14 剤 (18%) は UL 薬、32 剤 (42%) は OL 薬であった。年齢が OL 薬である主な理由であった。UL 解毒剤の幾つかは実験的なモデルでだけに使用されていたのに対し、他はただ小人数で特定の中毒センターで使用されただけであった。

### 疼痛処置

急性の内科と外科の病棟での 4 週間の前方視的研究が、鎮痛剤で 715 処方の 235 (33%) が OL 薬であったことを示した。UL 薬はなく、上位 6 鎮痛剤が投与されていた。それは、パラセタモールが 30%、イブプロフェンが 8%、コデインリン酸塩が 9%、ジクロフェナクが 98%、pethidine が 100% とモルヒネ 79% であった。パラセタモールは投与量、pethidine は投与経路、コデインとモルヒネは年齢、ジクロフェナクは適応、そしてイブプロフェンは患者の投与量あるいは体重に関する表示により OL 薬になっていた。

### 全身性の抗感染薬

オランダで一般開業医における集団に基づくコホート研究が、1 年間に全身性感染症の薬剤の 2855 処方なされた 2094 人の小児について、20 処方 (0.7%) が UL 薬であり、410 処方 (14%) が OL 薬であったことを証明した。最も高頻度で処方された OL 薬はアモキシリン、アジスロマイシンとトリメトプリムであった。OL の理由は投与量が最も一般的な理由であった。

### 腫瘍学

1 つ前方視的研究が小児腫瘍患者に対して処方の UL と OL 薬の頻度とその原因を調査した。入院患者と外来患者の処方箋が 4 週間分析された。全部の患者は少なくとも 1 つの UL あるいは OL 薬を投与され、19% の処方箋は UL 薬で、26% が OL 薬だった。UL 処方が小児患者に適した製品への利用可能な記述の欠如により、抗がん剤処方の 40% にあった。これらの薬剤には、それらの有効性と毒性が進行中の臨床試験によって実証されて、何年間も小児白血病の治療に使用されているメルカプトプリンとメトロレキサートを含んでいる。著者は、小児白血病と他の悪性腫瘍に対する治療のための頼みの綱である薬剤が認可をされた適切な製剤で小児へ容易に投与をすることができないということに失望している。

### 消化器病学

小児消化器医の治療のもとで全ての外来患者と退院時の小児患者の処方記録が英国において 6 カ月間分析された。308 人の小児になされた 777 処方箋で、291 処方箋 (37%) は主に適応による OL で、93 処方箋 (12%) は UL 薬であった。シサプリドは、最も一般的な UL 薬 (それが小児に推奨されてない故) とドンペリドンは最も高頻度で処方された OL 薬であった。これらの著者は 4 つの一般的に使用される製剤の処方に関する情報を調査した。小児のための医薬品 (Medicines for Children) には、最も一般的に処方される UL あ

るいは OL 薬の半分以上（9/13）についての情報しか含んでいなかった。それ以外の製剤は不完全にしかこれらの薬物療法について報告していなかった。著者らは、小児専門分野で処方される薬剤の情報を見いだす困難さ、を強調する。同時に、一般開業医がしばしば病院から退院後にこれらの薬を処方し続けると思われ、それらの情報取得はプライマリーケアでさらにいっそう不足する。著者らは、小児科医とそれらの専門家が処方している薬剤の認可状態を意識して、最適な情報が彼らの患者の継続的なケアを提供することを期待するプライマリーケア医に提供されことを強く望んでいる。

### 1.1.7 未承認（UL）薬とオフラベル（OL）薬の小児での使用の危険性

小児の UL と OL 薬の使用の頻度と特徴を調べている研究は、その問題が欧州と同じく豪州にわたる小児を管理している全ての領域に広く行きわたっていることを示している。しかしながら、これは新しい問題ではなく、小児に合った適当な剤形の欠如で、薬剤情報を見いだすことの困難さとプライマリーと 2 次ケアとの交流の問題のように、不便のためにというよりむしろそれに対する関心を持たないことが真の原因であろうか？我々がこの行為の真の危険性について抱く僅かな根拠は、我々が関心を持つことと緊急に状況を変えるための行動を正当化することを示唆している。

1995 年に、英国のチームが地域の PICU で 28 カ月なされた ADRs の頻度と原因の研究を報告した。35 の異なる薬剤が、76 の ADRs が関係していた。25 剤が年齢、投与量と適応に関して OL 薬で、1 剤が UL 薬であった。ADR を生じた製剤の 3 分の 1 がそれらの製剤の認可外で使用されていた。

1999 年にさらなる研究が Turner らによって ADRs と UL と OL 薬との関係を検討するために行なわれた。13 週間の前方視的研究で、内科、外科、新生児外科、心臓の ICU と一般 PICU を含む 5 つの病棟が調査された。UL と OL 薬の使用に関する調査結果は上記した。ADRs は 2881 の認可された処方薬の 112 処方（3.9%）に、1574 の UL あるいは OL 処方薬の 95 処方（6%）に認められた。小児になされたそれぞれの薬物療法の人数は ADR の危険度と最も統計学的に有意であるものを見出すと、UL と OL 薬の頻度は同様に ADR の危険度と有意に関係あることが判明した。著者は、この危険度を確認するためにさらなる研究が必要とされることを推奨した。

試験的な英国の地域の集中的な ADR モニタリング計画で、95 ADR 報告中の 24 報告が少なくとも OL 薬と判断される薬剤の 1 つを含んでいた。

その関係を調査するイタリアの研究が 2002 年に発表された。ADRs の前方視的モニタリングが 9 カ月間小児病棟で行われた。病棟へ入院した 1619 人中 29 人の小児（1.8%）が、病院で薬剤を投与されてから ADR を経験した。12 人の小児は、地域社会で投与された薬剤により ADR が発症した。ADR は 8 症例が重篤であると考えられ、残り症例は軽度であった。これは病院の薬物治療により発症する ADRs の 38%（11/29）と地域社会で発症して入院した ADRs の 42%（5/12）を含んでいた。研究の限定された集団にもかかわらず、ADR に対する薬理的治療は OL 薬の使用の後の ADRs の重症度において、より重篤で、そして統計学的に有意であった。

2002 年に出版されたフランスから研究は開業小児科医による処方を調査し、同じく OL 薬の使用は、特に認可されたものと異なる適応で投与されていた時に ADR の相対危険度（3.44；95% CI 1.26、9.38）と増加し、その関係は有意であった。ADR の頻度が OL 薬の使用で 1.41% から 2% 以上に増加した。

従ってこれらの研究はさらにより高い ADRs の危険度が小児に処方される UL と OL 薬 と関係し、そしてこのような ADRs は重症である。これは、この状況を変えて、そして小児に安全で、有効な、そして高品質の薬剤を使用できるように小児に基本的な人権を保証しようという緊急の欧州での処置がとられなくてはならないことを示している。

## 乳児ビタミン K 欠乏性出血症の予防のためのビタミン K 投与の諸外国の記載

PDR : Physicians Desk Reference 2006 (米国で代表的な医薬品集)

<b>MEPHYTON Tablet</b>
<p>小児における使用</p> <p>小児患者における MEPHYTON の安全性および有効性は確立されていない。新生児、特に早産児ではビタミン K による溶血、黄疸および高ビリルビン血症が報告されている。</p>
<b>Konakion MM Paediatric</b>
<p>新生児および乳児</p> <p>予防</p> <p>妊娠 36 週以降に生まれた健康な新生児：出生時またはその直後に 2mg を経口投与する。第 4～7 日にも 2mg (2 回目) を投与する。</p> <p>体重 2.5kg 以上の妊娠 36 週未満の早産児および特別なリスクが高い正期産児：出生時またはその直後に 1mg を筋注または静注する。その後の投与量および頻度は凝固状態に応じて決定する。</p> <p>体重 2.5kg 未満の妊娠 36 週未満の早産児：出生時またはその直後に 0.4mg/kg (0.04ml/kg に相当) を筋注または静注する。この非経口投与量 (0.4mg/kg) 以上を投与しない (「特別な警告および使用上の特別な注意」参照)。その後の投与頻度は凝固状態に応じて決定する。</p> <p>母乳栄養の乳児：出生時および第 4～7 日の投与量の他に、出生 1 ヶ月後にさらに 2mg を経口投与する。ミルクを導入するまで 2mg を月 1 回経口投与することを推奨するが、これら追加投与の安全性または有効性データは報告されていない。</p> <p>治療</p> <p>最初に 1mg を静注し、臨床像および凝固状態に応じて必要であればさらに追加投与する。重症の失血およびビタミン K1 への遅延反応を補うために、Konakion 療法と共に、全血輸血または血液凝固因子の投与など即効性のある治療を同時に行う必要がある。</p>
<b>Konakin Tablets 10 m g</b>
<p>小児</p> <p>小児への投与が必要と医師が判断する場合は、5～10mg を投与することが示唆されている。</p>

**Vitamin K deficiency bleeding**

新生児はビタミン K 欠乏に関連し、ビタミンの補充を受けていない新生児は頭蓋内出血を含む重篤な出血リスクがある。主治医や主任看護師がすべての新生児がビタミン K 欠乏性出血症（新生児出血性疾患）を予防するためにビタミン K を受けるように推奨されている。適切な方法が出生前の時期の両親との話し合い後に選択されるべきである。ビタミン K（フィトメナジオンとして）1mg を出生時に単回筋肉内投与する。これはすべての幼児に仮想されるビタミン K 欠乏性出血症を予防する。代わりに、ビタミン K を経口投与する。その場合は適切な方法を確実にするべきである。フィトメナジオン 2mg のコロイド製剤（混合ミセル）の 2 回投与が最初の一週間に投与されるべきである。授乳中の幼児にフィトメナジオン 2mg の 3 回目の投与が出生 1 ヶ月に投与されるべきである。人工栄養にビタミン K が含まれているので、人工栄養中は 3 回目の投与を省略する。

MEDICINES COMPENDIUM 2006 (英国)

**Konakion MM Paediatric**

新生児および乳児

予防

妊娠 36 週以降に生まれた健康な新生児：出生時またはその直後に 2mg を経口投与する。第 4～7 日にも 2mg（2 回目）を投与する。

体重 2.5kg 以上の妊娠 36 週未満の早産児および特別なリスクが高い正期産児：出生時またはその直後に 1mg を筋注または静注する。その後の投与量および頻度は凝固状態に応じて決定する。

体重 2.5kg 未満の妊娠 36 週未満の早産児：出生時またはその直後に 0.4mg/kg（0.04ml/kg に相当）を筋注または静注する。この非経口投与量（0.4mg/kg）以上を投与しない（「特別な警告および使用上の特別な注意」参照）。その後の投与頻度は凝固状態に応じて決定する。

母乳栄養の乳児：出生時および第 4～7 日の投与量の他に、出生 1 ヶ月後にさらに 2mg を経口投与する。ミルクを導入するまで 2mg を月 1 回経口投与することを推奨するが、これら追加投与の安全性または有効性データは報告されていない。

治療

最初に 1mg を静注し、臨床像および凝固状態に応じて必要であればさらに追加投与する。重症の失血およびビタミン K1 への遅延反応を補うために、Konakion 療法と共に、全血輸血または血液凝固因子の投与など即効性のある治療を同時に行う必要がある。

**Konakin Tablets 10 m g**

小児

小児への投与が必要と医師が判断する場合は、5～10mg を投与することが示唆されている。

<p><b>Konakion MM 2mg</b></p> <p>適応症：新生児におけるビタミンK欠乏による出血                  妊娠中に母親がクマリン誘導体などの薬剤の投与を受けていた場合、新生児で出生時にビタミンK欠乏による出血が起こる恐れがある。                  特別なリスクのある新生児では、I.V. 投与はビリルビンに対するタンパク結合能の一時的低下と関連するので、I.M. で投与する。                  一般に、必要な場合、核黄疸の発生リスクの強さに応じてI.V. 投与ではフィットメナジオン用量は0.4 mg/kg 体重を超えてはならない。黄疸新生児では間接ビリルビンの血漿濃度を監視する必要がある。</p> <p>用量：健康な新生児の場合：液剤0.2ml を出生時（投与1）および生後3～10日間の1日（投与2）に経口投与し、また生後4～6週間の1日（投与3）にはデイスペンサーを用いて投与する。使用説明書ならびに添付文書をよく読むこと！</p>
<p><b>Konakion MM 10mg</b></p> <p>禁忌：新生児への適用では、Quick 値が低い、もしくはINRが高い場合、血腫拡大の危険があるので、I.M. 注射を避ける。</p>

<p><b>新生児の出血性疾患の予防：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特別なリスクのない新生児の場合：                      出生時もしくは出生直後に2 mg を経口投与、ついで生後2～7日間に2回目として2 mg を経口投与する。</li> <li>・ 完全あるいは「ほぼ完全な」母乳栄養の場合（指示量に比べて母乳のビタミンK含有量が不十分である）：前述の特別なリスクのない新生児への指示に加えて、離乳食開始まで、1週間に2 mg を経口投与する。</li> <li>・ 出血リスクの増強のある新生児、もしくはビタミンK1の吸収が不十分あるいはその代謝が促進と思われる状況を示す新生児では出生時もしくは出生直後に0.5～1 mg をI.M. あるいは緩徐I.V. で投与する。</li> <li>・ 新生児の出血性疾患の治療：初回量1 mg をI.M. あるいは緩徐I.V. で投与する。その後の用量は血液凝固パラメータに応じて決定する。</li> </ul>
<p><b>母親が酵素誘導剤（一部の抗てんかん薬および一部の結核治療薬）の投与を受けている小児での低プロトロンビン血症による出血の予防：</b></p> <p>10～20 mg/日を出産前2週間母親に経口投与する。出血リスクの高い新生児ではこの予防法に加えて出生時予防を考慮すること。</p>
<p><b>出血リスクの増強のある新生児（未熟児、新生児疾患、重症黄疸、母親への酵素誘導剤投与など）：</b></p> <p>薬剤の投与はI.M. あるいは緩徐I.V. で行う。反復投与が必要な場合、特に未熟児の場合、新生児の臨床状態に応じて投与の度毎に投与経路を考える。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 消化器疾患あるいは肝疾患、消化器吸収不良、もしくはビタミンK1の吸収が不十分あるいはその代謝が促進（特に母親への酵素誘導剤投与）と思われるその他の状況を示す新生児および乳幼児の場合は、用量の調整が必要である。またI.M. あるいは緩徐I.V. での投与が好ましい。</li> <li>・ 給乳不能あるいは嘔吐の見られる新生児では注射を投与経路とする。</li> </ul>